Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

Diabetes mellitus und diabetische Spätfolgen nach Pankreasresektion und Pankreatektomie (Langzeitergebnisse)

Hans Böttinger

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0020

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

Diabetes mellitus und diabetische Spätfolgen nach Pankreasresektion und Pankreatektomie (Langzeitergebnisse)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Böttinger
aus Korb

1984

Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Berichterstatter:	Prof. Dr. F.D. Goebel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der Prüfung

- 4. OKT. 1984

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG		1
I.	PATIENTEN UND METHODEN	6
II.	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	11
	1. Operationsindikation	11
	2. Postoperative Diabetesinzidenz	12
	Vergleich der Patienten mit primärem und sekundärem Diabetes	16
	3. Diabetische Mikroangiopathie	19
	4. Makroangiopathie bei Diabetes mellitus	23
	5. Neuropathie bei Diabetes mellitus	28
III.	DISKUSSION	33
	1. Postoperative Diabetesinzidenz im Hinblick auf Vorerkrankung und Operationsverfahren	33
	Vergleich der Patienten mit primärem und sekundärem Diabetes	36
	2. Diabetische Mikroangiopathie	36
	3. Makroangiopathie bei Diabetes mellitus	44
	4. Neuropathie bei Diabetes mellitus	50
SCHLUSSBEMERKUNGEN		56
ZUSAMMENFASSUNG		58
LITERATURVERZEICHNIS		60
ANHANG		71

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Entdeckung des Insulins im Jahre 1921 hat in der Diabetesbehandlung eine entscheidende Wende herbeigeführt. Während in der Vorinsulinaera noch zwei Drittel aller Diabetiker im Koma starben, konnte mit der Einführung des Insulins in die Diabetesbehandlung die Mortalitätsrate auf ein Prozent gesenkt werden (37). Diese Verbesserung therapeutischer Möglichkeiten bedeutete für den Diabetiker eine höhere Lebenserwartung und eine bessere Lebensqualität. Mit der Verlängerung der Lebenszeit sind aber diabetische Spätkomplikationen in Form von Gefässkrankheiten immer häufiger aufgetreten und für das Schicksal des an Diabetes Erkrankten ganz entscheidend geworden. Man hat in diesem Zusammenhang auch vom zweiten, dem vaskulären Gesicht der Stoffwechselkrankheit Diabetes gesprochen (61). Die Angiopathien sind nach Untersuchungen der Joslinklinik in Boston heute in 76 Prozent die häufigste Todesursache beim zuckerkranken Menschen (37). Diese vaskulären Schäden lassen sich morphologisch in Veränderungen am Kapillarsystem (Mikroangiopathie) und in Laesionen an den großen Arterien (Makroangiopathie) unterteilen (34).

Unter diabetischer Mikroangiopathie (67) werden alle Krankheitsbilder zusammengefaßt, die als Folge diabetesspezifischer Kapillarveränderungen entstehen. Das eigentliche pathologisch-anatomische Substrat ist die Verdickung der kapillären Basalmembran. Dabei handelt es sich um einen generalisierten Prozess, der sich in zahlreichen Kapillargebieten nachweisen läßt. Klinisch tritt die diabetische Mikroangiopathie als Retinopathie und diabetische Nephropathie (Kimmelstiel-Wilson) in Erscheinung (67). In fortgeschrittenen Stadien kann die diabetische Retinopathie zu völliger Erblindung und die diabetische Glomerulosklerose zum Nierenversagen führen. Es ist damit zu rechnen, daß von 1000 Diabetikern 27 erblinden, 19 davon infolge einer diabetischen Retinopathie (57). Diese Zahl ist 10 mal höher als die allgemeine Erblindungsquote in der Bevölkerung der zivilisierten Länder, die mit 1,9 pro Tausend angegeben wird.

An der Joslinklinik wurde beobachtet (37), daß knapp 10 Prozent aller Typ I-Diabetiker an Nierenversagen sterben. Bei Patienten mit einer Diabetesmanifestation vor dem 15. Lebensjahr ist in 40 - 50 Prozent eine Uraemie als Todesursache festzustellen (37). Die diabetische Nephropathie ist nach Scheler (59) eine gefährliche und bedrohliche Komplikation des Diabetes mellitus, ihre Prognose ungünstig. Diese Zahlen verdeutlichen eindringlich, wie sehr mikrovaskuläre Spätschäden an Augen und Nieren den Krankheitsverlauf eines Diabetes mellitus folgenschwer beeinflussen können.

An den großen Gefäßen stellt sich der vaskuläre Schaden des Diabetikers als eine Arteriosklerose dar, die im Vergleich mit dem arteriosklerotischen Prozeß des Nichtdiabetikers früher, häufiger und in ausgeprägterer Form auftritt (4). Pathologisch-anatomisch besteht zwischen diesen beiden Formen der Arteriosklerose kein Unterschied. Die eben erwähnten klinischen Besonderheiten haben aber im Falle des Diabetes mellitus zu dem Begriff der diabetischen Makroangiopathie geführt (34). Noch bedeutsamer als die mikroangiopathischen Spätfolgen sind die makroangiopathischen Gefäßschäden bei Diabetes mellitus in Bezug auf Morbidität und Mortalität. Wenn heute die Lebenserwartung der Diabetiker aller Alterklassen im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung um ein Drittel herabgesetzt ist (12), so liegen die Ursachen vorwiegend in der großen Zahl kardio-vaskulärer Komplikationen. Nach Marble (Joslinklinik) (37) sterben 53 Prozent aller Diabetiker an den Folgen einer koronaren Herzkrankheit und 12 Prozent an cerebro-vaskulären Schäden.

Unter den Patienten mit diabetischen Spätfolgen leidet ein großer Teil an einer Polyneuropathie. Die peripheren Nervenlaesionen manifestieren sich häufig in subjektiven Beschwerden (Paraesthesien) an den Beinen, können aber auch zu akut auftretenden motorischen Lähmungen oder schweren Organstörungen im viszeralen Bereich führen und damit die Lebensqualität des Patienten schwer beeinträchtigen (7),

Die statistischen Erhebungen und klinischen Befunde unterstreichen, wie dringlich eine Klärung der Pathogenese der diabetischen Angiopathie und Neuropathie ist. In Anbetracht der häufigen und teilweise irreparablen Spätschäden ist das Bemühen, diese zu verhindern, zu einem zentralen Problem der Diabetologie geworden. Trotz intensiver Forschung ist eine Fülle von pathophysiologischen und pathogenetischen Problemen auf dem Gebiet der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie, aber auch der Neuropathie bisher ungelöst geblieben. Unsere Vorstellungen über die Entstehung der kapillären Gefäßschäden sind unvollständig und haben zu verschiedenen Hypothesen über die Pathogenese dieser Krankheit geführt. Es ist in diesem Rahmen nicht möglich, auf alle Theorien, die zur Entstehung der Mikroangiopathie aufgestellt worden sind, einzugehen. Sie sind auf der einen Seite der Versuch, die anstehenden Fragen unter morphologischen, biochemischen und klinischen Gesichtspunkten zu klären und weisen andererseits auf die Schwierigkeiten hin, Einzelerkenntnisse im Sinne eines Gesamtverständnisses zu koordinieren. Unter anderem sei erwähnt, daß in letzter Zeit vermehrt die Bedeutung einer Hyperkoagulabilität mit erhöhter Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten bei Diabetes mellitus erkannt worden ist (61 und 28) und gleichzeitig auf die erniedrigte Prostazyklinbildung der Gefäßwand bei schlechter Diabeteseinstellung hingewiesen wurde. Zudem scheint eine veränderte Haemorheologie (erhöhte Plasmaviskosität, gesteigerte Erythrozytenaggregation und verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten) bei Diabetikern eine Verschlechterung der Mikrozirkulation zu verursachen (64). Aber auch das Bestehen einer Hypertonie (61) und ein regelmäßiger Nikotinabusus (47) werden heute als Risikofaktoren nicht nur im Bereich der Makroangiopathie, sondern auch der Mikroangiopathie angenommen.

Eines der wichtigsten und seit Jahren viel diskutierten Themen der Diabetologie ist die Frage , ob die Mikroangiopathie Ausdruck einer genetischen Anlage oder Folge des gestörten Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels ist.

Siperstein und Mitarbeiter (55) stellten 1968 bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen fest, daß bei 98 Prozent aller Diabetiker eine Basalmembranverdickung im Bereich der Muskelkapillaren schon zum Zeitpunkt der Diabetesentdeckung nachzuweisen war. Bei diesen Untersuchungen fand sich keine Korrelation der Basalmembrandicke zur Diabetesdauer.Gleiche Veränderungen wurden bei 53 Prozent untersuchter Praediabetiker festgestellt, Personen, ohne Diabetes mellitus, deren beide Eltern Diabetiker sind, und,die dadurch ein hohes Risiko, einen Diabetes selbst zu bekommen, aufweisen. Siperstein et al. (56) zogen aus ihren Untersuchungsergebnissen den Schluß, daß die diabetische Mikroangiopathie genetisch festgelegt ist und durch eine gute Stoffwechselkontrolle nicht verzögert oder verhindert werden kann. Wenn also die Anlage zur Gefäßschädigung mit der Anlage zum Diabetes vererbt wird, müssen Patienten mit einem Diabetes, der unabhängig von genetischen Einflüssen als sekundäre Folge einer anderen Krankheit entstanden ist, die diabetische Mikroangiopathie nicht befürchten.

Aber auch die Ursachen für das häufigere Vorkommen von arteriosklerotischen Gefäßkomplikationen bei Diabetikern im Vergleich mit stoffwechselgesunden Patienten ist heute nur teilweise geklärt. Es wird immer wieder diskutiert, welche Faktoren für die Besonderheit der Entwicklung einer diabetischen Makroangiopathie in Frage kommen (12). Außerdem ist noch umstritten, in wie weit eine gute Stoffwechseleinstellung die Entwicklung der Makroangiopathie beeinflussen kann (48).

Die pathogenetischen Vorstellungen sind bei diabetischer Polyneuropathie teilweise widersprüchlich, da ihre Beziehungen zur Lokalisation und Morphologie der Laesionen bis jetzt nicht eindeutig geklärt werden konnten (7).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Frage zu beantworten, ob Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus nach Pankreasoperationen nach mehreren Jahren von dia-

betischen Spätfolgen betroffen sind oder davon verschont bleiben. Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse sollte im Rahmen der angesprochenen Probleme nach Mikroangiopathie, Makroangiopathie und Polyneuropathie erfolgen. Eine kritische Stellungnahme zu den anstehenden Fragen konnte nur im Vergleich mit primären Diabetikern und in Anlehnung an einschlägige Literatur versucht werden.

I. PATIENTEN UND METHODEN

Sieben Chirurgische Kliniken in München und Umgebung, an denen Pankreasoperationen durchgeführt werden, wurden um Einblick in die Operationsbücher und Krankengeschichten gebeten. Es handelte sich um das Harlachinger Krankenhaus, Krankenhaus Neuperlach, Krankenhaus Pasing, die Chirurgische Klinik des Krankenhauses Rechts der Isar, das Städtische Krankenhaus München-Schwabing, das Kreiskrankenhaus Starnberg und die Chirurgische Universitätsklinik München Nussbaumstraße. Sämtliche Kliniken haben entgegenkommenderweise unserem Wunsch entsprochen, ihre Unterlagen zur Verfügung zu stellen. 238 Patienten hatten sich an diesen Kliniken in der Zeit von 1964 bis 1978 einer Pankreasoperation unterzogen. Dieses Patientenkollektiv sollte in einer retrospektiven Studie auf Diabetesentstehung und diabetische Spätfolgen überprüft werden. Anhand der vorliegenden Krankengeschichten und Operationsprotokolle verschafften wir uns einen Überblick über die Art der Vorerkrankung, Indikation zur Operation und Operationsverfahren. Bei Durchsicht der Unterlagen wurden Patienten, bei denen schon vor der Operation ein Diabetes mellitus bestanden hatte, nicht berücksichtigt.

Alle 238 Patienten wurden angeschrieben und anhand eines beigefügten Fragebogens (siehe Anhang) nach ihrem Befinden befragt. Der Fragebogen sollte u.a. Auskunft über den Zeitpunkt der Diabetesentstehung, Art der Diabetesbehandlung, familiäre Diabetesbelastung, das Ausmaß der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der diabetischen Polyneuropathie, sowie Alkohol- und Nikotinkonsum vor und nach der Operation geben. Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen an die Medizinische Poliklinik der Universität München zurückzuschicken und dort, soweit sie nach der Operation einen Diabetes bekommen hatten, an einer ambulanten Nachuntersuchung teilzunehmen.

Dabei ergab sich, daß 94 Patienten nach Angaben ihrer Angehörigen verstorben waren. 68 Patienten gaben auf wiederholte Anfragen keine Antwort. Es ist anzunehmen, daß auch ein großer Teil dieser Gruppe verstorben ist. Diese Vermutung wurde teilweise durch weitere Nachforschungen bei Nachbarn, Postbeamten und Einwohnermeldeamt bestätigt. 76 Patienten beantworteten den Fragekatalog. Diese Zahl reduzierte sich auf 73, da 2 Patienten in der Zeit der Umfrage verstarben und eine Patientin ausgeschieden werden mußte, weil sich herausstellte, daß sie schon vor der Operation einen Diabetes gehabt hatte.

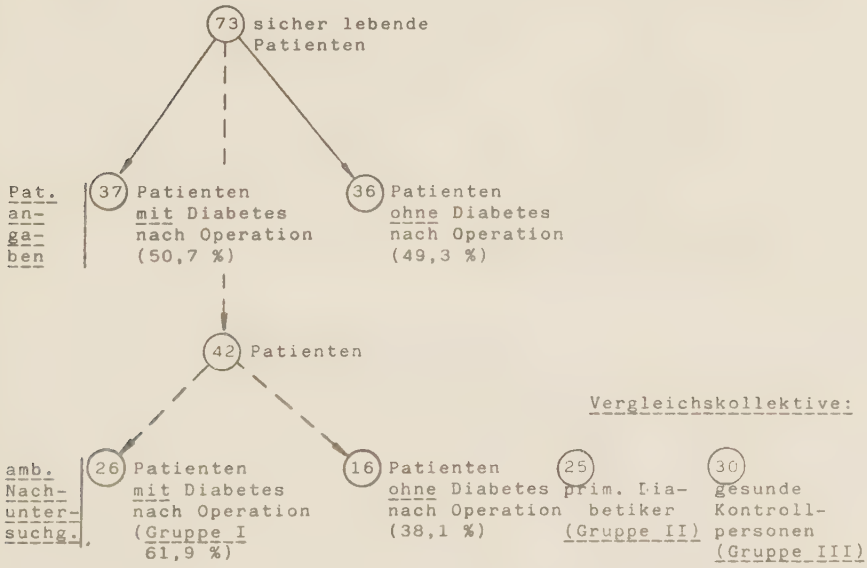


Abb. 1

Aufteilung der (n=73) sicher lebenden pankreasoperierten Patienten in Diabetiker (sek. Diab.) und Nichtdiabetiker. Aufstellung von Vergleichsgruppen.

Nach Angaben der Patienten (Abb. 1) war bei 37 postoperativ ein manifester Diabetes mellitus aufgetreten. 36 hatten keine ihnen bekannte Kohlenhydratstoffwechselstörung. Aus dem Kollektiv der 73 schriftlich befragten Patienten erklärten sich 42 zu einer Nachuntersuchung bereit. Diese ergab durch postprandiale kapilläre Blutzuckerbestimmung bei 26 Patienten einen manifesten Diabetes mellitus, die restlichen 16 hatten normale Blutglukosewerte. Das Kollektiv der 26 Diabetiker umfasste also eine Patientengruppe, bei der der Diabetes erstmals im Anschluss an eine Pankreasresektion oder Pankreatektomie diagnostiziert worden war. Es handelte sich somit mit großer Wahrscheinlichkeit um einen sekundären Diabetes mellitus. Dieser Gruppe I wurden 25 Diabetiker im Paarvergleich zugeordnet. Ihre Untersuchung hatte keinen Hinweis auf einen sekundären Diabetes ergeben und erlaubte deshalb die Annahme eines primären Diabetes mellitus (Gruppe II). Es waren Patienten, die in der Stoffwechselambulanz der Poliklinik der Universität München überwacht wurden und nach Alter und Diabetesdauer den Patienten der Gruppe I entsprachen. Dadurch war die Voraussetzung für einen Vergleich beider Diabetikergruppen gegeben. Gruppe III umfasste 30 freiwillige gesunde Probanden.

Die Untersuchung der 42 operierten Patienten erfolge ambulant. Es wurde eine eingehende Anamnese erhoben und dabei familiäre Diabetesbelastung, Art der Vorerkrankung, Operationsverfahren, postoperative Diabetesdauer und Diabetesbehandlung berücksichtigt, ebenfalls Alkohol- und Nikotinkonsum. Anamnesefragen und klinische Untersuchung folgten einem festgelegten Fragebogen (Siehe Anhang). Wesentlich waren dabei die Herz- und Kreislaufverhältnisse und die Blutdruckwerte, außerdem Untersuchungen im Hinblick auf diabetische Stoffwechsellage, exokrine Pankreasfunktionsstörungen, diabetische Mikro- und Makroangiopathie und Neuropathie.

Es war also festzustellen, ob Hinweise für eine exokrine Pankreasinsuffizienz in Form subjektiver Beschwerden (Blähungen, Völlegefühl, postoperative Oberbauchschmerzen)

und objektiver Symptome (häufige Durchfälle, Steatorrhoe und Gewichtsverlust) bestanden. Die Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion erfolgte nach klinischen Kriterien.

Ebenso wichtig war im Rahmen einer klinischen Untersuchung die Erfassung peripherer Nervenschäden. Dabei stellten wir objektive klinische Symptome in den Vordergrund unserer Untersuchungen wie Sensibilitätsausfälle, motorische Lähmungen, Reflexanomalien (Abschwächung und Ausfall der Muskeldehnungsreflexe) und Störungen im peripheren vegetativen Nervensystem. Wenn sensible Reizerscheinungen, besonders im Bereich der distalen unteren Extremitäten, isoliert auftraten, die sich als Missempfindungen (Paraesthesien), ziehende Schmerzen oder nächtliche Wadenkrämpfe äußerten, wurden sie entsprechend bewertet.

Zur Frage der Makroangiopathie wurde ein Gefäßstatus erhoben, sowie die Ultraschalldopplerdruckmessung im Bereich der Art. tibialis posterior und dorsalis pedis durchgeführt.

Bei den Patienten, die sich der ambulanten Untersuchung stellten, wurden folgende Laboruntersuchungen einschließlich der HbA_1-Bestimmung durchgeführt: Blutzucker (postprandial-enzymatisch). Folgende Laboruntersuchungen erfolgten im Autoanalyzer SMA 12: Kreatinin, Harnstoff-N, Gesamteiweiß, Cholesterin, Triglyzeride, Kalium, Natrium, Calzium, GOT, GPT, Gamma-GT, Alk. Phosphatase, Serumbilirubin, Cholinesterase, LAP, Alpha-Amylase, Harnsäure. Urinuntersuchung erfolgte auf Eiweiß und Glukose. Bei allen Patienten wurde die Bestimmung von HbA_1 (HbA_1 = HbA_1a + HbA_1b + HbA_1c) chromatographisch mit einer Mikrosäule (Quick-Sep) ® durchgeführt.

Die ophthalmologische Untersuchung aller Patienten fand in der Augenklinik statt. Ergab die ophthalmoskopische Untersuchung des Augenhintergrundes einen negativen Befund, so wurde ergänzend eine Fluoreszenzangiographie vorgenommen.

Die Diagnose einer Nephropathie wurde aufgrund klinischer Parameter gestellt. Da bei einer ambulanten Untersuchung eine exakte Bestimmung der Kreatinin-Clearance relativ aufwendig ist, stützten wir uns bei der Beurteilung der Nierenfunktion auf Serum-Kreatinin, Harnstoff-N-Werte und ermittelten die Proteinurie. Die diabetische Genese einer nachgewiesenen Nierenfunktionseinschränkung kann ohne Nierenbiopsie nicht gesichert werden. Wegen des Risikos für den Patienten wurde davon Abstand genommen.

Um frühzeitig auftretende diabetesspezifische Kapillarveränderungen zu erfassen, wurde bei fast allen Patienten der Gruppe I und II (pankreoprive, bzw. primäre Diabetiker) eine Nadelbiopsie des Muskulus quadriceps in Oberschenkelmitte mit der von Müller-Wenig und Hoffmann 1972 entwickelten Muskelsaugbiopsienadel vorgenommen (42). Das Gewebe wurde in 2%-iger Glutaraldehydlösung 2 Stunden fixiert, in Cacodylatpuffer gewaschen, in 1%-iger Osmiumsäure nachfixiert, entwässert und in Epon eingebettet. Semidünnschnitte wurden mit Methylenblau gefärbt. Ultradünnschnitte wurden mit einem Glasmesser am Ultramikrotom OmU2 angefertigt und mit Bleicitrat und Uranylazetat kontrastiert. Größter Wert wurde auf exakte und identische Lösungszusammensetzung und Inkubationsdauer gelegt. Am Zeisselektronenmikroskop 9 S2 wurde mikroskopiert. Von jeder Biopsie wurden wenigstens 15 Kapillaren bei konstanter Vergrößerung von 1:9800 photographiert, die Abzüge auf das 3-fache Format vergrößert. Die Basalmembrandicke wurde mit einer Messlupe auf den Abzügen nach der Methode von Williamson et al. (66) zur Bestimmung der minimalen Dicke gemessen. Dabei wird die Basalmembran an den beiden dünnsten Stellen der Membran auf der Gefäßzirkumferenz gemessen, die mindestens 1cm von einander entfernt sein müssen. Die Normalwerte der Basalmembran wurden an 30 gesunden freiwilligen Probanden (Gruppe III) mit demselben Verfahren ermittelt.

II. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Operationsindikation

238 Patienten hatten sich im Zeitraum von 1964 - 1978 wegen eines Pankreas-Karzinoms (92 Pat. = 38,7 %), einer Pankreatitis (104 Pat. = 43,7 %) und anderen Pankreaserkrankungen (42 Pat. = 17,7 %) an 7 Chirurgischen Kliniken in München und Umgebung einem operativen Eingriff unterzogen.

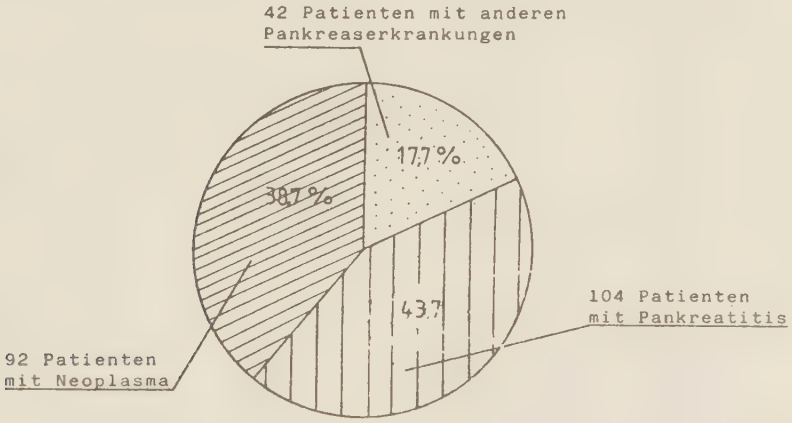


Abb. 2
Prozentuale Häufigkeit der Vorerkrankungen, die bei (n=238) Patienten in der Zeit von 1964 - 1978 eine Pankreasoperation notwendig machten.

Zur Zeit unserer Nachforschungen und der von uns veranlassten ambulanten Untersuchung (August 79 - Oktober 80) waren nach Angaben von Verwandten 94 verstorben. Das bedeutete, daß mit Sicherheit 64 Prozent der Karzinompatienten und 25 Prozent der wegen Pankreatitis und anderen Pankreaserkrankungen Operierten durch Tod ausgeschieden waren. Das Schicksal von weiteren 68 Patienten blieb ungeklärt, da sie auf wiederholte Anfragen nicht reagierten Nach Angaben der Post und von Nachbarn war aber anzunehmen, daß auch ein großer Teil dieser Patienten verstorben war. Von den nachweislich

1979/1980 noch lebenden 73 Patienten erschienen 42 zur Nachuntersuchung. 5 dieser Patienten (11,9 %) waren wegen eines Pankreaskarzinoms operiert worden, 4 davon wegen eines Papillen-Karzinoms und 1 Patient wegen Pankreaskopf-Karzinom. Bei 35 Patienten (83,3 %) war ein operativer Eingriff wegen akuter haemorrhagisch-nekrotisierender, vorwiegend aber wegen chronischer Pankreatitis mit und ohne Pseudozysten notwendig geworden. 10 der Pankreatitispatienten litten, wie Untersuchungsbefunde und Operationsergebnisse annehmen ließen, an einer primär-chronischen Pankreatis. Bei den restlichen 2 Patienten (4,8 %) war die Indikation zur Operation wegen eines Ulcus duodeni, das ins Pankreas penetrierte und wegen eines Verschlussikterus bei Cholelithiasis gestellt worden.

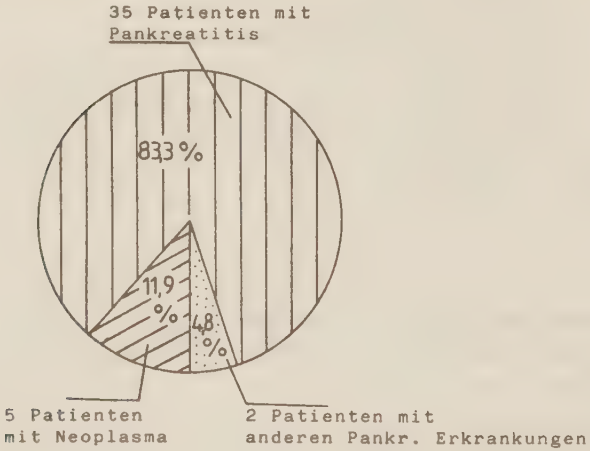


Abb. 3

Prozentuale Häufigkeit der Vorerkrankungen, die bei (n=42) nachuntersuchten Patienten in der Zeit von 1964 - 1978 eine Pankreasoperation notwendig gemacht hatten.

Postoperative Diabetesinzidenz

Wie schon erwähnt wurde, ist aufgrund der ambulanten Kontrolluntersuchung bei 26 Patienten (61,9 %) postoperativ

ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Die restlichen 16 Patienten (38,1 %) waren ohne Stoffwechselstörung. Teilt man das Kollektiv der 42 nachuntersuchten Patienten nach Art der Pankreaserkrankung und Diabetesinzidenz auf, so haben 20 Prozent der Karzinompatienten und 65,7 Prozent der an Pankreatitis Erkrankten einen Diabetes bekommen. (Abb. 4)

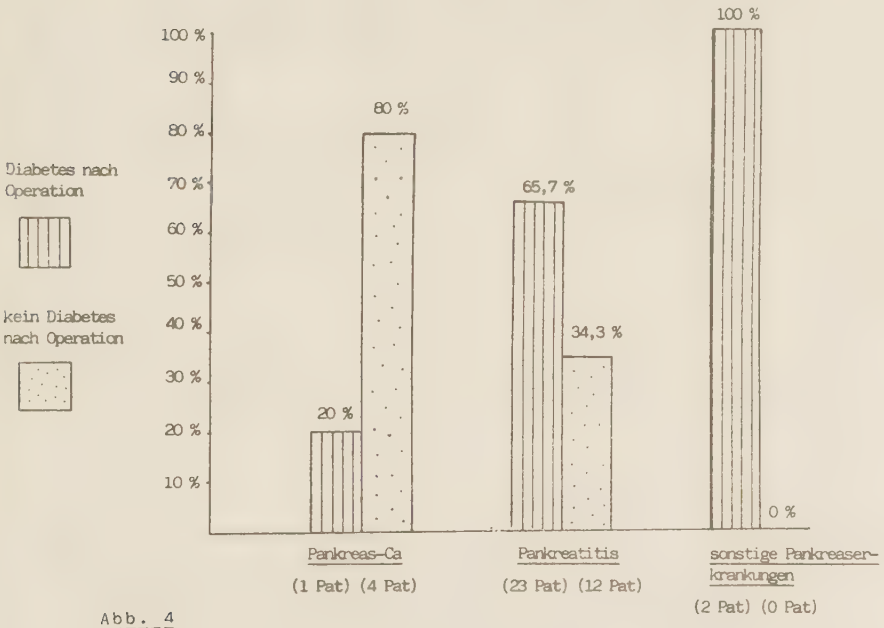


Abb. 4

Prozentuale Aufteilung der wegen Neoplasma, Pankreatitis und sonstigen Pankreaserkrankungen operierten (n=42) nachuntersuchten Patienten in postoperative Diabetiker und Nichtdiabetiker.

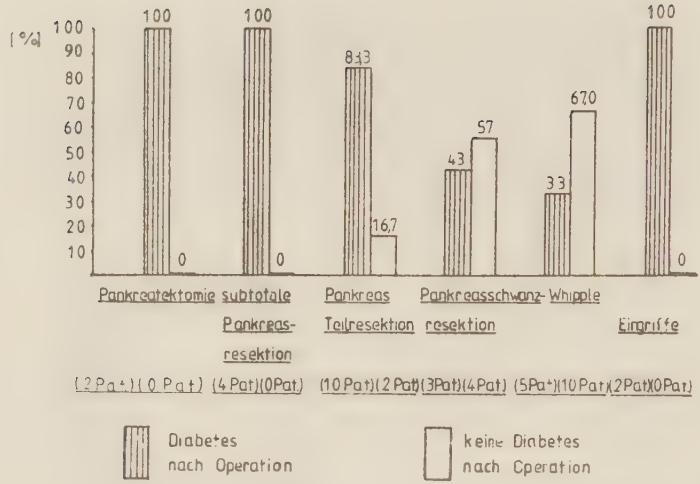


Abb. 5

Prozentuale Aufteilung der nach verschiedenen Operationsverfahren pankreasoperierten (n=42) nachuntersuchten Patienten in postoperative Diabetiker und Nichtdiabetiker

Unterteilt man das Kollektiv nach den bei den einzelnen Patienten durchgeführten Operationsverfahren und Diabetesinzidenz (Abb. 5), so ergibt sich erwartungsgemäß, daß alle Patienten nach totaler Pankreatektomie an Diabetes erkrankten. Gleich häufig (100 Prozent) erkrankten in unserem Kollektiv die Patienten mit subtotaler Pankreasresektion an einer manifesten Kohlenhydratstoffwechselstörung, die Pankreasteilresezierten in 83,3 Prozent, die Patienten mit Pankreasschwanzresektion in 43 Prozent und die nach Whipple Operierten in 33 Prozent.

Noch exakter ist die Beurteilung der Diabetesinzidenz bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Vorerkrankung

und Operationsart. Wurde das gleiche Operationsverfahren nach Whipple durchgeführt, so trat bei 20 Prozent der Karzinompatienten und bei 25 Prozent der Pankreatitispatienten ein Diabetes mellitus auf. Bei den anderen Operationsarten fehlen entsprechende Daten von Karzinompatienten zum Vergleich mit Pankreatitispatienten. (Tab. 1)

Operationsart	Karzinom					Pankreatitis					sonst. Pankr. Erkrank.				
	Ges.	Diabetes		kein Diab.		Ges.	Diabetes		kein Diab.		Ges.	Diabetes		kein Diab.	
	n	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n	n	%	n	%
Pankreatektomie	-	-	-	-	-	2	2	100	-	-	-	-	-	-	-
subtotale Pankr. Res.	-	-	-	-	-	4	4	100	-	-	-	-	-	-	-
Pankreasteil-Res.	-	-	-	-	-	12	10	83,3	2	16,7	-	-	-	-	-
Pankreasschwanz-Res.	-	-	-	-	-	7	3	42,9	4	57,1	-	-	-	-	-
Whipple	5	1	20	4	80	8	2	25	6	75	2	2	100	-	-
organerhalt. Eingriffe	-	-	-	-	-	2	2	100	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 1

Postoperative Diabetesinzidenz im Hinblick auf Pankreasvorerkrankung und Operationsverfahren bei (n=42) ambulant untersuchten Patienten

Vergleich der Patienten mit primärem und sekundärem Diabetes mellitus

Die beiden Diabetikerkollektive unterscheiden sich nicht wesentlich im Hinblick auf Lebensalter und Diabetesdauer. (Gruppe I, bzw. Gruppe II): Alter: 48 Jahre ± 12, bzw. 51 Jahre ± 11, Diabetesdauer: 6,4 Jahre ± 5, bzw. 6,7 Jahre ± 5.

Diabetische Stoffwechsellage

Die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage erfolgte durch Bestimmung des Blutzuckers (postprandial), des Urinzuckers (24-Std.-Wert) und der HbA_1-Fraktion (Normalwert bis 8,5 %).

Diab. Stoffwechsellage	Gruppe I		Gruppe II	
	Durchschn. Wert der Gruppe	Proz. Anteil d. Patienten mit erhöhtem Wert	Durchschn. Wert der Gruppe	Proz. Anteil der Patienten mit erhöhtem Wert
postprandialer Blutzucker	149,3 mg% ± 93	32 %	208,1 mg% ± 92	52 %
HbA_1	10,3 % ± 2	79 %	9,8 % ± 3	70 %
Glukosurie	-	50 %	-	43 %

Tab. 2

Durchschnittswert von postprand. Blutzucker und HbA_1 in Gruppe I und II, sowie proz. Anteil der Patienten mit erhöhtem Wert und Glukosurie.

Wie Tabelle 2 zeigt, lagen die HbA_1-Werte in Gruppe I geringfügig über denen der Gruppe II (Gruppe I 10,3 Prozent

± 2,1 , Gruppe II 9,8 Prozent ± 2,6). Entsprechend war die HbA_1-Fraktion in Gruppe I bei 79 Prozent der Patienten erhöht und in Gruppe II bei 70 Prozent. Dagegen lagen die postprandialen Blutzuckerwerte in Gruppe I mit 149,3mg% ± 92,5 niedriger als in Gruppe II (208,1 mg% ± 92,3). Dem entsprach ein erhöhter postprandialer Blutglukosewert in Gruppe I bei 32 Prozent der Patienten und in Gruppe II bei 52 Prozent. Eine Glukosurie wurde in Gruppe I bei 50 Prozent der Patienten und in Gruppe II bei 43 Prozent nachgewiesen. Im Anhang ist die Beziehung zwischen Blutzucker- und HbA_1-Werten der Gruppe I graphisch dargestellt, außerdem die Werte der postoperativen Nichtdiabetiker. In Gruppe I waren HbA_1-Wert und postprandialer Blutzucker bei 20 Prozent der Patienten im Normalbereich, bei 35 Prozent beide Werte erhöht und bei 45 Prozent der Patienten lag ein erhöhter HbA_1-Wert bei normalem Blutzucker vor. In Gruppe II war die HbA_1-Fraktion und Blutglukose bei 25 Prozent der Patienten im Normbereich, in 50 Prozent der Fälle waren beide Werte erhöht, in 20 Prozent bestand ein erhöhter HbA_1-Wert bei normalem Blutzucker und in 5 Prozent ein erhöhter Blutglukosewert bei normaler HbA_1-Fraktion.

Dagegen lagen die postprandialen Blutzuckerwerte und die HbA_1-Fraktion bei sämtlichen 16 Patienten ohne postoperativen Diabetes, wie Anhang zeigt, im Bereich der Norm.

Daß sich deutliche Unterschiede in der Therapieform bei beiden Gruppen nachweisen ließen, ist wohl eher ein Zeichen für den unterschiedlichen Schweregrad des Diabetes, der sich allerdings nur in der Einstellbarkeit der Stoffwechselstörung durch Diät allein, Tabletten oder Insulin ausdrückt. Während in Gruppe I die Hälfte der Patienten mit Insulin behandelt wurde, war es in Gruppe II nur ein Fünftel. 43 Prozent der primären Diabetiker waren allein durch Diät einzustellen, bei den sekundären Diabetikern war es ein Drittel (Abb. 6).

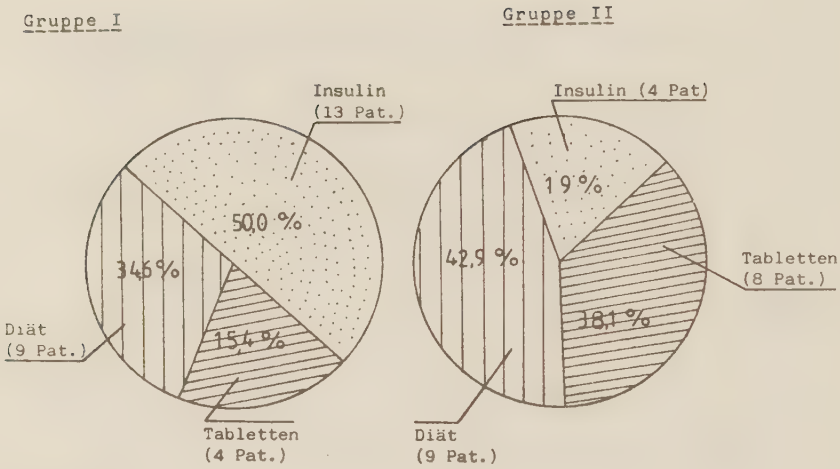


Abb. 6

Diabetestherapie bei (n=26) Patienten der Gruppe I und (n-21) Patienten der Gruppe II.

Serumlipide

Die Cholesterinwerte lagen in der Gruppe der primären Diabetiker im Durchschnitt signifikant höher als in Gruppe I, dagegen wichen die durchschnittlichen Triglyzeridwerte beider Gruppen kaum voneinander ab.

Cholesterin: Gruppe I: 165,8 mg% ± 51,
Gruppe II:205,9 mg% ± 66.

Triglyzeride: Gruppe I: 209,9 mg% ± 280,
Gruppe II:202,5 mg% ± 96.

Die Triglyzeridwerte waren in Gruppe I bei über einem Viertel der Patienten erhöht (Abb. 9), in Gruppe II bei über der Hälfte und bei den operierten Nichtdiabetikern in 14 Prozent. Hypercholesterinaemie bestand bei 9 Prozent der sekundären Diabetiker, bei 19 % der primären Diabetiker und bei keinem der Patienten, die postoperativ ohne Diabetes blieben.

Die Form der Hyperlipoproteinaemie, die bei Diabetes mellitus am häufigsten auftritt, ist Typ IV nach Fredrickson (21).

Er war in Gruppe I bei 26 Prozent der Patienten nachzuweisen, in Gruppe II bei 48 Prozent und bei den Patienten ohne postoperativen Diabetes in 14 Prozent.

Diabetische Mikroangiopathie

Deutliche Unterschiede fanden sich auch beim Vergleich beider Gruppen im Hinblick auf mikroangiopathische Spätfolgen. Lediglich bei einem Patienten (5,6 %) aus der Gruppe der sekundären Diabetiker waren die Zeichen einer beginnenden Retinopathie mit vereinzelten Mikroaneurysmen am Fundus beider Augen ophthalmoskopisch nachzuweisen. Bei den übrigen Patienten war weder ophthalmoskopisch, noch durch Fluoreszenzangiographie ein pathologischer Befund zu erheben. Dagegen ließen 8 Patienten der Gruppe II (32 %) eine diabetische Retinopathie erkennen (Tab. 3).

Diabetische Mikroangiopathie	Gruppe I (operierte Diabetiker)	Gruppe II (prim. Diabetiker)
Retinopathie	(n=18) 5,6 % MA 1 P.	(n=25) 32 % FLA 4P., MA 2P. prol. 2P.
Nephropathie	(n=24) 0 %	(n=25) 8 %
Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren	(n=25) 28 % 7 P.	(n=25) 76 % 19 P.

Tab. 3

Prozentuale Häufigkeit diabetischer Mikroangiopahtie bei den Patienten der Gruppe I (pankreopriver Diabetes) und der Gruppe II (primärer Diabetes).

FLA = Fluoreszenzangiographie,
MA = Mikroaneurysmen,
prolif. = proliferative Retinopathie

Bei 4 dieser Patienten waren diabetische Fundusveränderungen allein aufgrund einer Fluoreszenzangiographie nachzuweisen. Außerdem ergab die ophthalmoskopische Untersuchung bei 2 Patienten Mikroaneurysmen und bei 2 weiteren eine proliferative Retinopathie.

Bei einem 40-jährigen Patienten der Gruppe I mit einem Serumkreatininwert von 1,5 mg% und 30 mg% Harnstoff-N war eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention bekannt. 3 weitere Patienten hatten erhöhte Kreatininwerte zwischen 1,4 - 1,6 mg%. Bei keinem der 4 Patienten war aufgrund der augenärztlichen Untersuchung eine diabetische Retinopathie zu diagnostizieren.

In der Gruppe der primären Diabetiker fanden sich 2 Patienten (8 %) mit einer vermutlichen diabetesspezifischen Nierenschädigung. Es handelte sich dabei um eine 43-jährige Patientin, die ein erhöhtes Serumkreatinin von 9,1 mg%, eine mäßige Proteinurie und eine diabetische Retinopathie (Stad.IV), sowie einen leicht erhöhten Blutdruck von 160/100 mm Hg hatte bei einer Diabetesdauer von 10 Jahren. Bei dem zweiten Patienten handelte es sich um einen 46-jährigen Mann mit folgenden Daten: Proteinurie (14 g im 24-Std.-Urin), Serumkreatinin 1,6 mg%, RR 170/90, diabet. Retinopathie (Stad.II), Diabetesdauer 19 Jahre. Bei beiden waren Nierenkrankheiten anderer Genese auszuschließen.

Als weitere Untersuchungen zur Frage mikroangiopahtischer Komplikationen wurde die Messung der minimalen Basalmembrandicke der Muskelkapillaren durchgeführt. Sie ergab in beiden Diabetikergruppen eine signifikante Verbreiterung im Vergleich zum Normalkollektiv (Abb. 7). In Gruppe II war die Basalmembrandicke deutlich breiter als in Gruppe I. Mittelwerte der Basalmembrandicke (BMD): Normalkollektiv: 912 $\pm$ 107 Å, Gruppe I 1294 $\pm$ 371 Å, Gruppe II 1927 $\pm$ 619 Å.

Abb. 7

Mittelwerte ± Standardabweichung in Å der Basalmembrandicke der Muskelkapillaren bei (n=25) operierten Diabetikern, (n=25) primären Diabetikern und (n=30) gesunden Kontrollpersonen.

Unter Zugrundelegung der Normalwerte plus doppelte Standardabweichung als obere Normgrenze fand sich bei 76 Prozent der primären Diabetiker eine Verdickung der minimalen Basalmembran, darunter alle Patienten mit nachgewiesener diabetischer Retinopathie und vermutlicher diabetischer Nephropathie. In Gruppe I war nur bei 28 Prozent der Patienten eine Basalmembranverdickung nachzuweisen. Der eine Patient mit beginnender Retinopathie war mit eingeschlossen (Abb. 8).

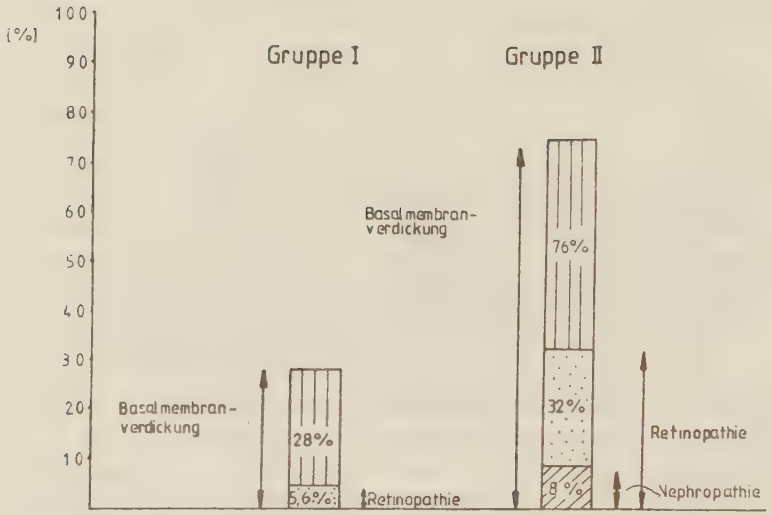


Abb. 8

Prozentuale Häufigkeit der Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren, der Retino- u. Nephropathie bei Patienten mit pankreoprivem und primärem Diabetes mellitus. (n=25 in beiden Kollektiven)

Somit ergab sich, daß die Basalmembran aller Diabetiker mit klinisch-manifester Mikroangiopathie an Retina und Niere deutlich verbreitert war. Bei 44 Prozent der primären Diabetiker und bei 22 Prozent der sekundären Diabetiker aber bestand eine Verdickung der Basalmembran ohne Nachweis einer klinisch-manifesten Mikroangiopathie.

Die statistische Berechnung ergab in der Beziehung zwischen Basalmembrandicke und Diabetesdauer in Gruppe II einen positiven Korrelationskoefizienten von r=0,52, aber in Gruppe I keine signifikante Korrelation (r=0,21). Auch zwischen Lebensalter und Dicke der Basalmembran war in beiden Gruppen keine signifikante Korrelation nachzuweisen. Es war lediglich

auffällig, daß mit Abstand die stärkste Basalmembranverbreiterung bei dem ältesten 84-jährigen Patienten der Gruppe I festzustellen war.

Ebenso ergaben unsere Daten keine Relation zwischen Basalmembrandicke und regelmäßigem Nikotinabusus, bzw. Hypertonie. In Gruppe I belief sich der Mittelwert der Basalmembrandicke bei 11 Rauchern auf 1083 Å, bei 6 Patienten, die nach der Operation das Rauchen aufgegeben hatten, auf 1295 Å und bei den restlichen 4 Nichtrauchern auf 1440 Å. Außerdem lag der Mittelwert der Basalmembrandicke bei 3 Patienten mit mäßiger Hypertonie mit 1104 Å niedriger als bei den restlichen Patienten der Gruppe I (1286 Å), bei denen normale Blutdruckwerte bestanden. Ein Vergleich mit Gruppe II war nicht möglich, da Einzeldaten fehlten.

Eine Überprüfung der Beziehung der Basalmembrandicke zur Stoffwechselkontrolle war aufgrund einer einmaligen HbA_1-Bestimmung kaum möglich.

Makroangiopathie

Die beiden Diabetikergruppen unterschieden sich also deutlich im Hinblick auf mikroangiopathische Spätfolgen, nicht aber in Bezug auf makroangiopathische Komplikatonen. Bei Untersuchungen mit dem Ultraschalldopplergerät wiesen je 4 Patienten an den Fußarterien systolische Blutdruckwerte auf, die 30 mm Hg oder mehr unter den systolischen Oberarmwerten lagen (Tab. 4). Das bedeutet, daß bei 17 Prozent der Diabetiker in Gruppe I und bei 19 Prozent der Gruppe II eine obliterierende Angiopathie im Bereich der unteren Extremitäten nachzuweisen war. Außerdem waren bei 5 Patienten der pankreopriven Diabetiker (Gruppe I = 21 Prozent) und bei 3 der Patienten ohne postoperativen Diabetes (20 %) poststenotische Blutdruckwerte festzustellen, die 10-20 mm Hg unter dem systemischen Blutdruck lagen. Es ist anzunehmen, daß bei diesen Patienten sich eine arterielle Verschlußkrankheit entwickelte, die aber zum Zeitpunkt der Untersuchung noch weitgehend kompensiert war.

Diabetische Makroangiopathie (periph. arter. Verschl. Krankh.)	Gruppe I (operierte Diabetiker) (n=24)	Gruppe II Primäre Diabetiker (n=21)	Arteriosklerose (periph. Verschl. Krankheit) bei op. Nichtdiabetikern n=15
Ultraschalldopplerwerte 30 mm Hg u. mehr unter Oberarmdruck	16,7 % (4 Pat.)	19 % (4. Pat.)	-
Ultraschalldopplerwerte 10-20 mm Hg unter Oberarmdruck	20,8 % (5 Pat.)	-	20 % (3 Pat.)

Tab. 4

Prozentuale Häufigkeit und Ausmaß der Makroangiopathie (periphere arterielle Verschlußkrankheit) bei (n=24) pankreopriven und 21 primären Diabetikern im Vergleich mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen bei 15 operierten Nichtdiabetikern.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit obliterierender Angiopathie belief sich in Gruppe I auf 53,0 Jahre, in Gruppe II auf 53,3 Jahre. Das mittlere Lebensalter der Patienten mit mäßig ausgeprägter Verschlußkrankheit (Hg-Werte 10-20 mm Hg unter Oberarmdruck) lag in Gruppe I mit 51,6 Jahren nur wenig niedriger , dagegen bei Patienten mit obliterierender Angiopathie, die postoperativ von einem Diabetes verschont blieben, bei 65,7 Jahren (Tab. 5).

Diabet. Makroangiopathie (periph. Verschl. Krankheit)	Lebensalter bei Manifestation einer diab. Makroangiopathie		Lebensalter bei Manifestation einer Arterionsklerose
	Gruppe I	Gruppe II	oper. Nichtdiabetiker
Ultraschalldopplerwerte 30 mm Hg u. mehr unter Oberarmdruck	53,0 Jahre	53,3 Jahre	-
Ultraschall. dopplerwerte 10-20 mm Hg unter Oberarmdruck	51,6 Jahre	-	65,7 Jahre

Tab. 5

Durchschnittliches Lebensalter der je 4 Patienten von Gruppe I und Gruppe II bei Manifestation einer peripheren Verschlußkrankheit und der 5 Patienten von Gruppe I mit noch nicht ausgeprägter Verschlußkrankheit, sowie der 3 Patienten aus dem Kollektiv der operierten Nichtdiabetiker

Überprüft man die beiden Diabetikergruppen im Vergleich mit dem Kollektiv der operierten Nichtdiabetiker im Hinblick auf die Häufigkeit der Risikofaktoren für die Entwicklung einer obliterierenden Angiopathie, so sind deutliche Unterschiede festzustellen (Abb. 9).

Hypertonie: Gruppe I 12,5 %, Gruppe II 38 %
Nichtdiabetiker 6,7 %

Hypercholesterinaemie: Gruppe I 8,7 %, Gruppe II 19 %
Nichtdiabetiker 0 %

Hypertriglyzeridaemie: Gruppe I 26,1 %, Gruppe II 52 %
Nichtdiabetiker 14,3 %,

Ergänzend ist an dieser Stelle zu erwähnen der diabetesunabhängige Risikofaktor Nikotinkonsum: Gruppe I 58 %, Gruppe II 35 %, Nichtdiabetiker 50 %

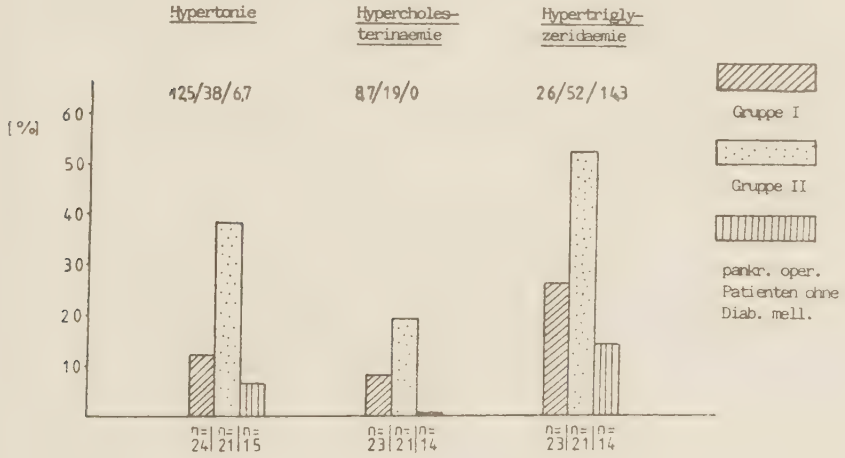


Abb. 9
Prozentuale Häufigkeit der Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinaemie, Hypertriglyzeridaemie) bei Patienten der Gruppe I, Gruppe II und pankreasoperierten Patienten ohne nachfolgenden Diabetes

Eine Beziehung zwischen der Häufigkeit einer obliterierenden Angiopathie und der Dauer einer manifesten diabetischen Stoffwechselstörung war in beiden Kollektiven nicht nachzuweisen. Bei fast allen Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßstenosen lag die Diabetesdauer zwischen 2 und 5 Jahren. Lediglich 1 Patient in Gruppe II hatte schon seit 15 Jahren eine Zuckerstoffwechselstörung. Außerdem konnte bei den vorliegenden begrenzten Fallzahlen keine eindeutige Relation zwischen weiteren Faktoren wie Lebensalter, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, diabetische Stoffwechselkontrolle zu den degenerativen Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Lebensalters fiel jedoch auf, daß die prozentuale Häufigkeit der Makroangiopathie in Gruppe I, bzw. Gruppe II bei Patienten zwischen 31 und 40 Jahren 25 bzw. 33 Prozent betrug und in der Altersklasse von 61-70 Jahren in beiden Kollektiven auf 67 Prozent anstieg (Abb. 10).

Bei dem kleinen Kollektiv konnte das inhalierende Rauchen als Kausalfaktor für eine obliterierende Angiopathie nicht klar festgestellt werden.

Ergänzend sei erwähnt, daß bei 3 Patienten der Gruppe I und bei 2 Patienten mit primärem Diabetes ein Zustand nach Herzinfarkt bestand. Je ein Infarktpatient der Gruppe I und II litt gleichzeitig an einer ausgeprägten obliterierenden Angiopathie. Zusätzlich wurde von einzelnen Patienten eine koronare Herzkrankheit anamnestisch angegeben.

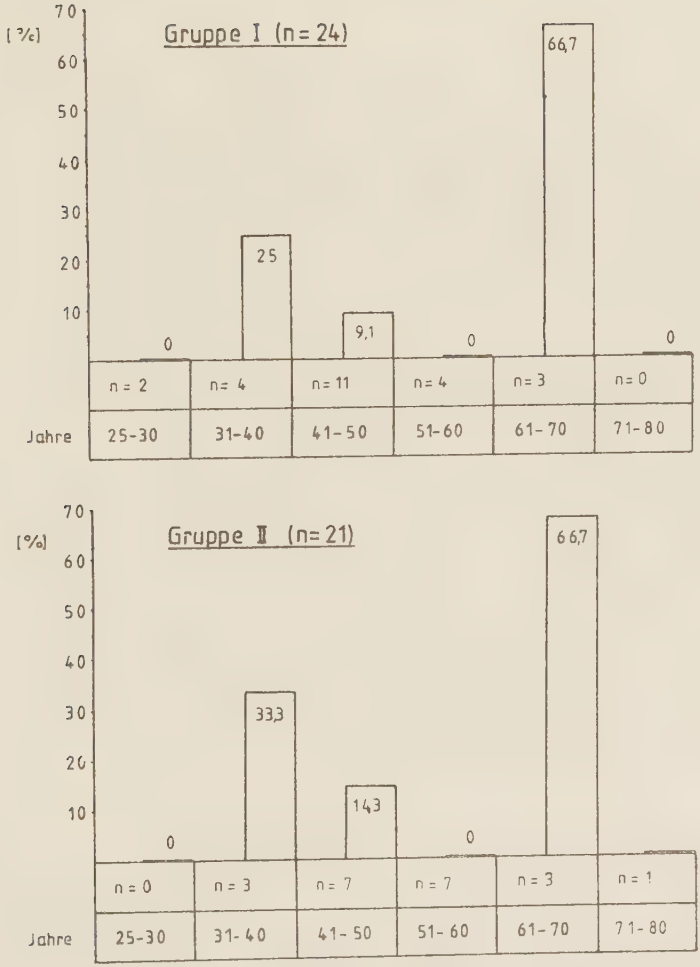


Abb. 10

Prozentuale Häufigkeit obliterierender Angiopathie in Bezug zum Lebensalter in beiden Diabetikergruppen

Neuropathie

Die Diagnose einer Polyneuropathie bei Diabetes mellitus wurde in dieser Studie aufgrund klinischer Symptome gestellt. Sensibilitätsstörungen, Reflexanomalien, Muskelatrophieen bei motorischen Ausfällen und Störungen im autonomen Nervensystem waren die Kriterien bei der Beurteilung unserer Befunde. Sensible Reizerscheinungen der unteren Extremitäten wurden im Gesamtbild einer Polyneuropathie mit berücksichtigt. Subjektive Sensationen allerdings ohne objektivierbaren Befund lassen die Diagnose einer Polyneuropathie nicht zu.

So ergab sich bei der Untersuchung der Patienten ein deutlicher Unterschied in beiden Diabetikergruppen. Bei 27 Prozent der Patienten von Gruppe I waren peripher-neurologische Störungen objektiver Art nachzuweisen, in Gruppe II bei 43 Prozent. Bei den sekundären Diabetikern klagten zusätzlich 46 Prozent über sensible Reizerscheinungen und nächtliche Muskelkrämpfe im Bereich der Beine. In Gruppe II waren es nur 5 Prozent. Unter den pankreasoperierten Patienten ohne diabetische Stoffwechselstörung klagten 27 Prozent über Mißempfindungen an den Beinen.

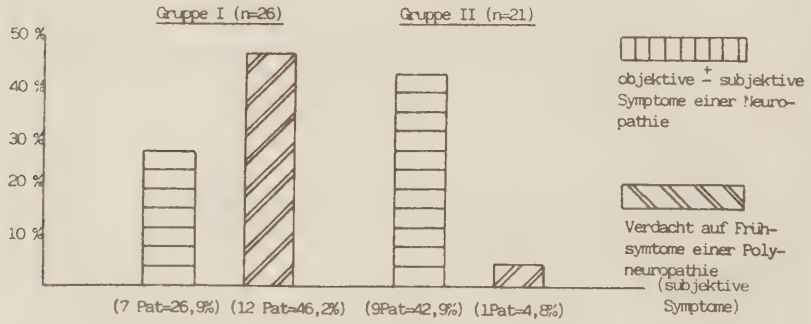


Abb. 11

Prozentuale Häufigkeit und Schwere einer Polyneuropathie bei 26 pankreopriven und 21 primären Diabetikern.

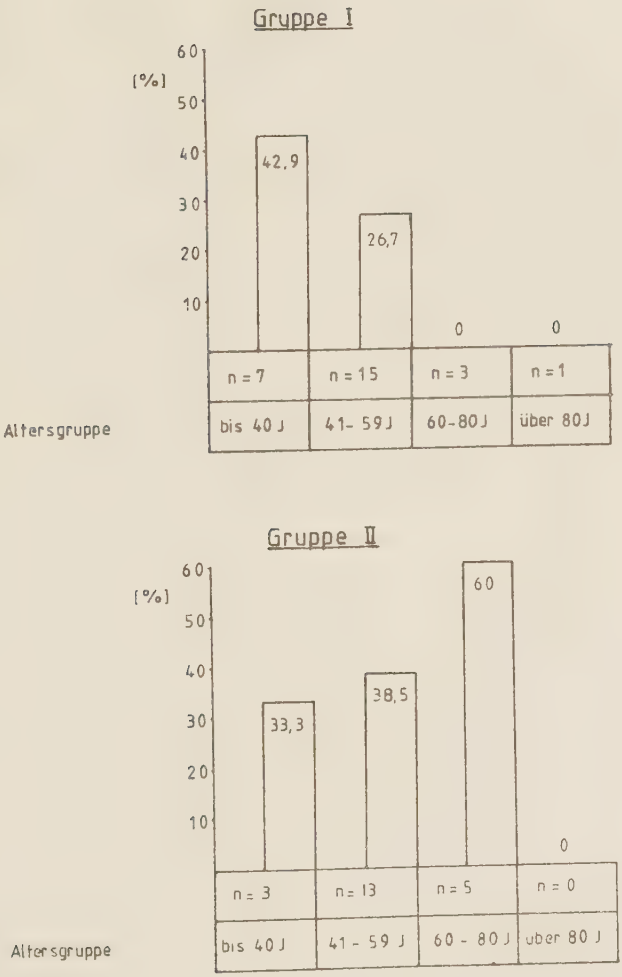


Abb. 12

Prozentuale Häufigkeit der Polyneuropathie in Beziehung zum Lebensalter (verschiedene Altersgruppen) in Gruppe I (n=26) und Gruppe II (n=21)

Bei Überprüfung der Beziehung von Neuropathie zum Lebensalter, der Dauer und Einstellung des Diabetes mellitus fiel bei den primären Diabetikern ein Anstieg der prozentualen Häufigkeit peripherer Nervenschäden in den Altersgruppen bis 40 Jahren, 41 - 59 Jahren, 60 - 80 Jahren von 33 Prozent über 38 auf 60 Prozent auf (Abb. 12). Eine entsprechende Beziehung zwischen Laesionen des peripheren Nervensystems und dem Lebensalter war in Gruppe I nicht festzustellen. Hier war in der Altersgruppe bis 40 Jahren die größte Polyneuropathieinzidenz (43 %) und eine abfallende Tendenz mit zunehmendem Alter nachzuweisen.

In beiden Diabetikerkollektiven fanden sich erste objektive Symptome einer Neuropathie bei einer Diabetesdauer von 2 Jahren. In Gruppe I lag die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten mit objektiven Symptomen bei 8,3 Jahren, in Gruppe II bei 8,4 Jahren. Deutlich niedriger war sie bei Patienten mit Verdacht auf Neuropathiefrühsymptomen. Sie belief sich in Gruppe I auf 5,3 Jahre und bei dem einzigen Patienten in Gruppe II auf 2 Jahre. Es ließ sich aber weder in Gruppe I, noch in Gruppe II eine Abhängigkeit der Neuropathieinzidenz von der Diabetesdauer feststellen.

Eine Korrelation zwischen Neuropathie und Qualität der Stoffwechseleinstellung gemessen am HbA_1 ließ sich nicht eindeutig feststellen (Abb. 13).

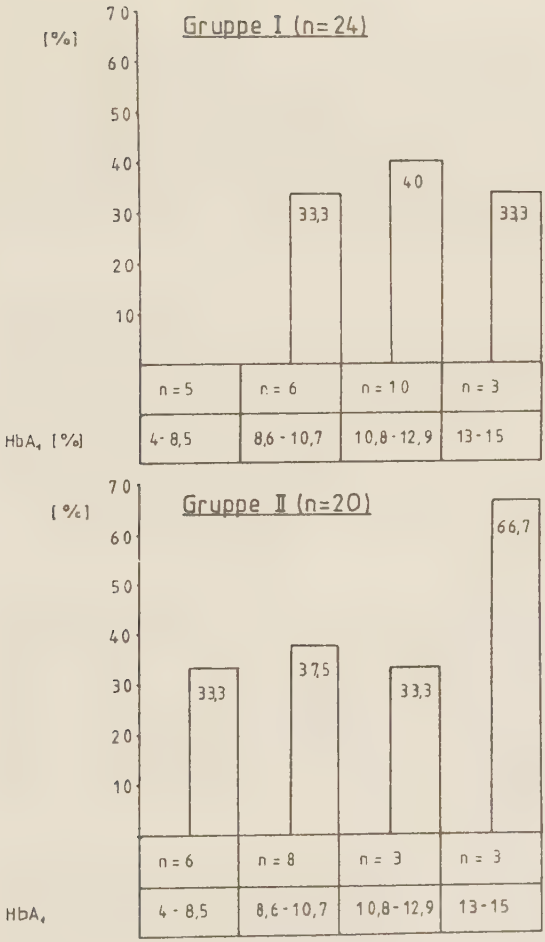


Abb. 13
Inzidenz der Neuropathie (proz. Häufigkeit) in beiden Diabetikerkollektiven im Hinblick auf die Stoffwechsellage

Die 7 Patienten von Gruppe I, die an Polyneuropathie erkrankt waren, hatten einen durchschnittlichen HbA1-Wert von 11,4 Prozent, die restlichen Patienten dieser Gruppe ein HbA1 von 9,9 Prozent. Ähnlich war der Unterschied in Gruppe II: Mittelwert der HbA1-Fraktion bei Diabetikern mit Nervenlaesion 10,4 Prozent, bei den restlichen Patienten ohne manifeste Neuropathie 9,3 Prozent.

Die Patienten mit primärem Diabetes waren nach Alkoholkonsum nicht befragt worden. In Gruppe I war eine Polyneuropathie bei 3 Patienten mit Alkoholgenuß und bei 2 Patienten, die nach eigenen Angaben abstinent waren, nachzuweisen. Bei 2 Patienten mit Polyneuropathie war nicht exakt festzustellen, ob sie postoperativ weiterhin Alkohol getrunken hatten oder nicht. 12 Patienten klagten lediglich über Paraesthesien in den Beinen, 6 davon tranken nach der Operation weiterhin Alkohol.

Überprüft man die von diabetischen Spätfolgen betroffenen Patienten, so ist festzustellen, daß in Gruppe I 8 Patienten (80%) nur an einer Spätkomplikation erkrankten und 2 Patienten (20 %) an zwei dieser Langzeitfolgen. In Gruppe II traten bei 5 Patienten (41,7 %) Spätkomplikationen einzeln, bei 6 Patienten (50 %) doppelt und bei 1 Patienten (8,3 %) in dreifacher Form auf.

Folgende Kombinationen von diabetischen Spätschäden traten auf als Mikro- und Makroangiopathie bei 1 Patienten der sekundären Diabetiker, als Mikroangiopathie und Neuropathie bei 5 Patienten mit primärem Diabetes, als Makroangiopathie und Neuropathie bei je 1 Patienten von Gruppe I und II und als Mikro-Makroangiopathie und Neuropathie bei 1 Patienten der Gruppe II.

III DISKUSSION

Eine Untersuchung über diabetische Spätfolgen nach Pankreasresektion und Pankreatektomie mehrere Jahre nach der Operation ist bisher an einem größeren Patientengut noch nicht vorgelegt worden. Von den 238 im Zeitraum von 1964 bis 1978 operierten Patienten, die aufgrund vorhandener Unterlagen ausgewählt wurden, waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (August 79 - Oktober 80) nach Angaben von Verwandten 94 verstorben. Die Mehrzahl von ihnen war an einem Krebs erkrankt (62 Prozent). Von weiteren 68 Patienten kam keine Nachricht. Wahrscheinlich ist ein großer Teil dieser Gruppe ebenfalls verstorben.

Operationsindikation und Operationsverfahren

Von den nachweislich lebenden 73 Patienten sind 42 nachuntersucht worden. Bei 95 Prozent der nachuntersuchten Patienten wurden resezierende Eingriffe durchgeführt. Dies hatte mehrere Gründe. 7 Patienten mußten sich einer Zweitoperation unterziehen, 2 davon einer sekundären totalen Pankreatektomie. Bei 10 der 35 vorwiegend an chronischer Pankreatitis Erkrankten bestanden deutliche Hinweise für eine primär chronische Pankreatitis. Diese häufig alkoholinduzierte Entzündung der Bauchspeicheldrüse mit Parenchymkalzifikation und Pankreolithiasis (36) kann in fortgeschrittenen Stadien zu einer weitgehenden Zerstörung des Drüsengewebes und zu starken anhaltenden Schmerzen führen, die gelegentlich eine Pankreasresektion unumgänglich machen. Außerdem waren 5 Patienten an einem Neoplasma erkrankt. Sämtliche Krebspatienten wurden nach Whipple operiert.

Nachuntersuchung

Postoperative Diabetesinzidenz

In der Gruppe der 42 nachuntersuchten Patienten waren 62 Prozent Diabetiker. Bei der Aufteilung der Patienten entsprechend der Vorerkrankung fiel eine deutliche Diskrepanz der Diabetesinzidenz zwischen Patienten auf, die wegen eines

Karzinoms und solchen, die wegen eines nicht-neoplastischen Prozesses, also vorwiegend wegen Pankreatitis, operiert worden waren. Außerdem war festzustellen, daß sich eine Zuckerstoffwechselstörung verschieden häufig bei unterschiedlichen am Pankreas durchgeführten Operationsverfahren einstellte. Zum Verständnis dieser Zusammenhänge sei darauf hingewiesen, daß klinische und tierexperimentelle Untersuchungen ergeben haben, daß nach operativen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse eine große Reservekapazität des Organs festzustellen ist und somit das Ausmaß der endokrinen und exokrinen Funktionsstörungen oft nicht mit der Ausdehnung des operativen Eingriffs korreliert (13). Bei intaktem Pankreasorgan tritt eine Störung der endokrinen und exokrinen Funktion erst nach Resektion von 70 -90 Prozent des Drüsengewebes auf (27). Es kann also ein Großteil des Inselapparates z. B. durch chronische Pankreatitis zerstört sein, ohne daß die Reservekapazität der restlichen intakten Drüsenanteile erschöpft ist und ein Diabetes manifest wird. Dormeyer et al. (13) wiesen darauf hin, daß offensichtlich für die endogenen Insulinreserven neben dem Ausmaß der Pankreasresektion Grad und Dauer einer prae- und postoperativen Parenchymschädigung entscheidend sind. Daß nicht nur der Größe des resezierten Pankreasanteils, sondern auch einer bereits vorbestehenden Parenchymschädigung eine wesentliche Bedeutung zukommt, zeigen die niedrigen Diabetesraten bei Patienten mit primär intaktem Pankreas, bei denen wegen eines Pankreastraumas teilreseziert wurde (25).

Auch unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen diese Ansicht weitgehend. Von den 42 Patienten, die sich einer ambulanten Untersuchung unterzogen hatten, wiesen ein Fünftel der Karzinompatienten und zwei Drittel der wegen Pankreatitis Operierten einen Diabetes auf. Die Diabetesrate lag bei unseren Patienten im Mittel nach Pankreatektomie und subtotaler Linksresektion bei 100 Prozent, nach Pankreasteilresektion bei 83 Prozent, nach Pankreasschwanzresektion bei 43 Prozent und nach Duodeno-

pankreatektomie (Whipple'sche Operation) bei 33 Prozent. Es ist auffällig, daß die Diabetesraten nach Whipple'scher Operation, bei der u.a. Pankreskopf- u. Körper reseziert werden, niedriger sind als nach Pankreasteil-oder Schwanzresektion. Aber Hess (26) bestätigt, daß ein postoperativer Diabetes nach Whipple selten manifest wird, nach Pankreasschwanz- und vor allem nach subtotaler Linksresektion bis in 80 Prozent der Fälle auftreten kann. Diese unterschiedlichen Funktionsergebnisse, die vom Resektionstyp abhängig sind, sind vorwiegend auf die ungleichmäßige Verteilung des Inselapparates im Pankreas zurückzuführen. (Häufung in der Korpus- besonders in der Schwanzregion) (17, 36)

Vergleicht man sämtliche nach Whipple operierten Patienten, so ist bei gleichem Operationsverfahren nur ein geringer Unterschied der Diabeteshäufigkeit zwischen Karzinom- und Pankreatitispatienten festzustellen (Karzinompatienten 20 %, Pankreatitispatienten 25 %). Dieses Ergebnis ist scheinbar mit den bisher festgestellten Befunden schwer zu vereinen. Aber erst die exakte Aufteilung des Patientenkollektives nach Vorerkrankung und Operationsart macht deutlich, daß sämtliche nachuntersuchten Karzinompatienten nach Whipple operiert wurden und dadurch seltener an Diabetes erkrankten als die Patienten mit Pankreatitis, bei denen die verschiedenen Operationsverfahren angewandt wurden. Wenn bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen eine Aussage möglich ist, dann kann bei den Karzinompatienten nicht, wie wir vermutet hatten, im allgemeinen lediglich eine durch den Tumor bedingte lokale Parenchymschädigung angenommen werden. Es ist möglich, daß in Fällen eines neoplastischen Prozesses eine mehr oder weniger diffuse Schädigung des Drüsenparenchyms und damit der Inselzellen besteht. Sobald nämlich der neoplastische Prozess als Papillen- oder Pankreaskopf-Karzinom den Wirsungschen Gang verschlossen hat, entsteht infolge der Rückstauung eine diffuse Pankreasfibrose, eine paraneoplastische Pankreatitis (26) chronica.

Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß eine Auswertung unserer vorliegenden Daten nur in beschränktem Maße möglich ist. Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, fehlen abgesehen von der Duodenopankreatektomie bei den anderen Operationsverfahren weitere Fallzahlen von Karzinompatienten, die für einen Vergleich mit operierten Pankreatitispatienten notwendig wären.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß in der Gruppe I (sek. Diabetes) eine Zuckerstoffwechselstörung bei 7 der 26 Patienten erst einige Zeit (3/4-5 Jahre) nach der Pankreasoperation beobachtet worden ist. Diese Patienten waren wegen chronischer Pankreatitis operiert worden. Es ist anzunehmen, daß bei ihnen die chronisch weiterschreitende Parenchymschädigung im Restpankreas erst einige Zeit nach dem operativen Eingriff die Funktionsreserve des Organs erschöpft hat.

Zusammenfassend ist nocheinmal darauf hinzuweisen, daß nach operativen Eingriffen an der Bauchspeicheldrüse ein schon vorher bestehender Diabetes verstärkt oder eine latente Zuckerstoffwechselstörung erst manifest werden kann (26). Wann dies eintritt, kann nicht vorausgesehen werden. Die Resektion eines normalen Pankreas verursacht nur dann einen Diabetes, wenn die Drüse fast total entfernt wird. Ein kleiner Rest genügt, um den Zuckerhaushalt unbeeinflußt zu lassen. Beim vorgeschädigten Pankreas ist dies nicht immer der Fall und nach Reduktion des Inselapparates kann die Insuffizienz manifest werden.

Vergleich der Patienten mit primärem und sekundärem Diabetes

Mikroangiopathie

Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der Untersuchungsbefunde in beiden Diabetikergruppen im Hinblick auf mikroangiopathische Spätfolgen. Es sollte damit die Frage nach

der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie, die heute noch weitgehend ungeklärt ist, erneut aufgegriffen werden. Die Gruppe der primären Diabetiker wurde dem Kollektiv der sekundären Diabetiker im Vergleich gegenübergestellt. Dieses setzte sich aus Patienten zusammen, die sich einer Pankreasresektion oder Pankreatektomie unterzogen hatten und, bei denen postoperativ ein Diabetes aufgetreten war. Es war zu prüfen, ob die These allein Gültigkeit hat, die besagt, daß die Gefäßlaesionen beim Diabetiker Folge einer genetischen Anlage sind, also schicksalhaft auftreten. In diesem Fall müßte der Patient mit sekundärem Diabetes, d.h., einem Diabetes, der im Gefolge einer Grundkrankheit aufgetreten ist, von diesen Spätfolgen verschont bleiben. Wenn aber die diabetische Stoffwechselstörung vorwiegend Ursache dieser Spätfolgen ist, werden sich angiopathische Veränderungen bei Patienten mit pankreoprivem Diabetes nach mehrjähriger Dauer an Retina und Niere manifestieren. Dies beträfe auch die Patienten unserer Gruppe I.

In unserer Studie unterschieden sich die primären und sekundären (operierten) Diabetiker deutlich hinsichtlich mikroangiopathischer Spätfolgen. Das Überwiegen der diabetischen Angiopathie bei den primären Diabetikern in der klinisch relevanten Form der Retino- und Nephropathie war signifikant. Entsprechend ausgeprägt war der Unterschied der Basalmembranverdickung in beiden Kollektiven. Daß die Patienten der Gruppe I nicht völlig von mikroangiopathischen Veränderungen verschont blieben, zeigen ein Patient mit beginnender Retinopathie und 28 Prozent des Kollektivs mit elekronenoptisch nachweisbarer Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren.

In diesem Zusammenhang ist kurz auf die Beziehung der Basalmembrandicke zur klinisch-manifesten Mikroangiopathie hinzuweisen. Die patho-physiologische Bedeutung der Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren bei Diabetikern und ihre Rolle in der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie ist noch ungeklärt (22, 65).

Derzeit wird angenommen, daß eine Verdickung der Basalmembran kurz nach Manifestation des Diabetes elektronenmikroskopisch nachweisbar ist und mit der Dauer des Diabetes deutlich zunimmt. Wahrscheinlich ist der veränderte Basalmembranstoffwechsel (gesteigerter Glykoproteinstoffwechsel der Basalmembran) nicht der einzige Faktor für die Entwicklung einer diabetischen Mikroangiopathie. Neuerdings werden u. a. Störungen der Haemorheologie (64) und der Haemostase (71) bei Diabetes mellitus in die pathogenetischen Überlegungen mit einbezogen. Trotzdem ist festzuhalten, daß die Verdickung der kapillären Basalmembran das eigentlich pathologisch-anatomische Substrat der diabetischen Mikroangiopathie ist (66), daß sich erste Gefäßlaesionen an der Basalmembran frühzeitiger erfassen lassen als die Manifestation einer Retino- und Nephropathie (23) und, daß eine Abhängigkeit der Basalmembrandicke von der Diabetesdauer besteht. Diese 3 Fakten konnten in beiden Diabetikerkollektiven weitgehend bestätigt werden.

In einer früheren Studie von Goebel et al. (22) wurde eine Gruppe primärer Diabetiker mit Patienten, die an manifester Kohlenhydratstoffwechselstörung und chronischer Pankreatitis litten, im Hinblick auf diabetische Kapillarlaesionen verglichen. Der Diabetes war in der Gruppe der Patienten mit chronischer Pankreatitis im Verlaufen eines akuten Schubes aufgetreten. Die annähernd gleiche Inzidenz diabetischer Angiopathien bei den primären Diabetikern mit positiver Familienanamnese und bei den Patienten mit pankreatitischem Diabetes ohne familiäre Belastung wich von früheren Untersuchungen ab (Creutzfeldt u. Perings) (10). Nach ihnen war eine Mikroangiopathie bei Diabetikern mit chronischer Pankreatitis seltener zu beobachten als bei primärem Diabetes mellitus. Die Diskrepanz ließe sich damit erklären, daß es sich in der Studie von Goebel et al.(22) bei den Patienten mit Pankreatitis möglicherweise um primäre Diabetiker handelte, die zusätzlich eine Pankreatitis hatten. Diese Auffassung läßt sich durch Untersuchungen von Verdonk et al. (63) erhärten, der nach der Analyse von 168

Fällen mit Diabetes mellitus und Pankreatitis zu dem Schluß kam, daß solche latent genetisch belastete Personen eine größere Anfälligkeit gegenüber einer Pankreatitis haben und, daß der Diabetes letztlich durch die Pankreatitis aufgedeckt wird. Diese Überlegungen zeigen die Schwierigkeit der aetiologischen Abgrenzung eines Diabetes bei gleichzeitigem Bestehen einer chronischen Pankreatitis. Sollte aber die Stoffwechselstörung auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis entstanden sein, also eine sekundäre Form des Diabetes darstellen, dann wäre die annähernd gleiche Häufigkeit der Gefäßlaesionen in beiden Untersuchungsgruppen ein Beweis für den dominierenden Einfluß des metabolischen Faktors auf die Entstehung einer Mikroangiopathie.

Wenn auch die Patienten unserer Gruppe I vorwiegend wegen einer Pankreatitis operiert worden sind, so sind sie nicht mit dem Kollektiv der Diabetiker mit Pankreatitis in der Arbeit von Goebel et al.(22) vergleichbar. Es ist unwahrscheinlich, daß in unserer Studie die Unterschiede einer diabetischen Mikroangiopathie in Ausmaß und Häufigkeit in beiden Kollektiven zufällig waren. Dagegen sprechen Angaben in der Literatur (70) und eine Untersuchung von Goebel (23), der bei einer Gegenüberstellung von primären Diabetikern und Patienten, die an einem sekundären Diabetes aufgrund von endokrinen Tumoren (M. Cushing, Phaeochromozytom), Haemochromatose und chronisch-rezidivierender Pankreatitis litten, zu vergleichbaren Ergebnissen kam. Unsere Befunde bestätigen in einem größeren Kollektiv die Feststellungen von Creutzfeldt (11), wonach die diabetische Mikroangiopathie bei pankreoprivem Diabetes eine Seltenheit ist. Er konnte aufgrund von eigenen Untersuchungen und anhand einschlägiger Literatur (10 Fälle von Totalpankreatektomierten) statistisch nachweisen, daß eine diabetische Mikroangiopathie auch beim pankreopriven Diabetes grundsätzlich auftreten kann. Unter diesen 10 Patienten, deren Diabetesdauer zwischen 5 und 15 Jahren lag, entwickelten nur 2 Fälle eine diabetische Retinopathie, einer davon außerdem eine Nephropathie.

Creutzfeldt fasste seine Beobachtungen in dem Sinne zusammen, daß die Angiopathia diabetica durch die diabetische Stoffwechsellage selbst verursacht werden kann, und nicht nur als Folge einer beim Spontandiabetes des Menschen vorhandenen genetisch determinierten bei-oder übergeordneten Störung auftritt. Weiter stellte er fest, daß aufgrund statistisch einwandfreier Beweise angenommen werden kann, daß die Mikroangiopathie beim sekundären Diabetes mellitus seltener und weniger schwer als beim genuinen Diabetes des Menschen ist.

Die Ursache für die unterschiedliche Entwicklung mikroangiopathischer Komplikationen ist in unseren beiden Kollektiven aus anamnestischen Daten und Untersuchungsbefunden nicht ersichtlich. Es ist nicht sicher auszuschließen, daß eine unterschiedliche Diabetesdauer eine entscheidende Rolle spielt. Der Zeitpunkt des Diabetesbeginns ist in Gruppe I mit dem Operationstag bei den meisten Patienten exakt festgelegt. Es waren allerdings 6 Patienten, bei denen die Stoffwechselstörung postoperativ erst nach 1 - 3 Jahren manifest wurde, bei einem weiteren Patienten nach 5 Jahren. Trotzdem war der Diabetesbeginn auch bei diesen Patienten relativ genau zu erfassen, da sie seit dem operativen Eingriff laufend unter ärztlicher Kontrolle standen. Dagegen ist die Diabetesdauer bei genuinen Diabetikern nur anamnestischen Angaben der Patienten zu entnehmen. Es ist bekannt, daß die Kohlenhydratstoffwechselstörung gerade beim Erwachsenendiabetiker (Typ II) oft längere Zeit ohne auffällige klinische Symptome verlaufen kann und dann durch Zufall bei einer Routineuntersuchung oder erst gar durch den Ophthalmologen entdeckt wird. Standl (61) gibt an, daß bei 10 Prozent der älteren und alten Diabetiker (Typ II) bei Diagnosestellung des Diabetes auch eine Mikroangiopathie gefunden wird. So ist es also möglich, daß der Zeitpunkt, an dem der Diabetes festgestellt wird und der tatsächliche Krankheitsbeginn erheblich voneinander abweichen.

Die unterschiedliche Ausprägung der diabetischen Angiopathie

in beiden Diabetikergruppen kann aber auch in dem Sinne gedeutet werden, daß nicht die metabolische Störung, d. h., die Hyperglykämie, allein für den Kapillarschaden verantwortlich ist. Diese Annahme wird durch den Umstand noch unterstrichen, daß zum Zeitpunkt der ambulanten Untersuchung die Stoffwechseleinstellung der operierten Patienten aufgrund der HbA1-Bestimmung eher etwas schlechter als im Vergleichskollektiv angenommen werden konnte. Es wäre also denkbar, daß ein oder mehrere weitere Faktoren Einfluß auf die Entwicklung der Angiopathie genommen haben. Rieken et al. (53) wiesen nach, daß bei gemeinsamem Auftreten von glutensensitiver Enteropathie, einer intestinalen Allergie gegenüber Kleber-eiweiß, das in fast allen Getreidekörnern vorkommt, und Diabetes mellitus trotz jahrzehntelanger Diabetesdauer keine Mikroangiopathie festzustellen war. Creutzfeldt (11) zog den Schluß, daß beim pankreopriven Diabetes, ähnlich wie bei glutensensitiver Enteropathie, ein für die Entstehung der Mikroangiopathie entscheidender Faktor vermindert wirksam sein könnte. Als derartiger Faktor kommt seiner Ansicht nach in beiden Fällen in erster Linie die Menge des absorbierten Fetts in Frage. Im Falle der Glutenenteropathie sowie des pankreopriven Diabetes besteht eine Malabsorption. Die Fettmenge ist deshalb so entscheidend, weil bei Malabsorption die gestörte Aufnahme von Kohlenhydraten und Eiweiß durch Enzymsubstitution weitgehend kompensiert werden kann, nicht aber die der Fette. So ist auch bei unseren operierten Diabetikern besonders mit einer Absorptionsstörung der Fette zu rechnen. Tatsächlich sind die Serumlipide der operierten Diabetiker, wie unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, signifikant niederiger als die der primären Diabetiker.

Es ist also denkbar, daß das Bestehen einer Malabsorption bei den Diabetikern der Gruppe I eine protektive Wirkung entfaltet und teilweise vor weiteren mikroangiopathischen Spätschäden schützt.

Zur Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie sind verschiedene Theorien entwickelt worden. Trotzdem bleiben

noch viele Fragen unbeantwortet. Aufgrund unseres heutigen Kenntnisstandes scheint die Annahme berechtigt, daß die Entwicklung der Mikroangiopathie in Häufigkeit und Schwere mit der Dauer des manifesten Diabetes und mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung korreliert (34, 50, 67). Hinweise dafür haben sich aus vielen Studien, Tierversuchen und klinischen Untersuchungen ergeben. Es ist aber noch nicht eindeutig geklärt, weshalb Diabetiker in Einzelfällen trotz anhaltend schlechter Stoffwechseleinstellung über Jahrzehnte von mikroangiopathischen Komplikationen verschont bleiben können und aus welchem Grunde nicht allen gut eingestellten Patienten auf die Dauer Angiopathien erspart bleiben.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Abhängigkeit der Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren von der Diabetesdauer in Gruppe II nachgewiesen werden. Weshalb dies in Gruppe I nicht möglich war, ist nicht zu klären. Der Nachweis einer Korrelation zwischen Retinopathie, bzw. Nephropathie und Diabetesdauer, sowie der Stoffwechseleinstellung konnte wegen nicht ausreichender oder fehlender Daten nicht erbracht werden.

Die Untersuchungsergebnisse unserer Studie sprechen gegen die alleinige Annahme einer genetischen Anlage mikroangiopathischer Gefäßschäden bei Diabetes mellitus, wie sie von Siperstein et al. (56) vertreten wurde. Die Tatsache, daß bei über einem Viertel der sekundären Diabetiker eine Verdickung der Basalmembran und bei einem Patienten dieser Gruppe eine Retinopathie festzustellen war, läßt vermuten, daß eine manifeste Kohlenhydratstoffwechselstörung auch ohne erbliche Belastung des Patienten zu mikroangiopathischen Spätschäden führen kann. Auch der Nachweis einer positiven Korrelation zwischen diabetischer Mikroangiopathie, in unserem Fall der Basalmembranverdickung in Gruppe II und der Diabetesdauer, sowie die negative Korrelation zum Lebensalter unterstützen die Bedeutung des metabolischen Faktors. Es war in der vorliegenden Studie nicht möglich, die Abhängigkeit mikroangiopathischer Komplikationen von der Stoffwechseleinstellung

klar herauszustellen, da nur Daten einer einmaligen Untersuchung vorlagen, also die Kontrolle des Zuckerstoffwechsels über einen längeren Zeitraum als 1 - 2 Monate nicht erfolgt war.

Die Tatsache aber, daß über die Frage der Abhängigkeit der Mikroangiopathie von der Qualität der Stoffwechseleinstellung seit Jahren anhaltend diskutiert wird, legt den Verdacht nahe, daß für die Entstehung mikroangiopathischer Spätschäden bei Diabetes mellitus nicht ein einziger Pathomechanismus verantwortlich gemacht werden kann. Es handelt sich also wohl nicht allein um die Frage, ob die Mikroangiopathie Folge einer genetischen Anlage oder einer metabolischen Störung ist. Wahrscheinlich ist sie das Ergebnis eines multifaktoriellen Geschehens, dessen Einzelfaktoren nur teilweise bekannt sind (23). Sicherlich ist der manifesten Kohlenhydratstoffwechselstörung eine entscheidende Rolle zuzuschreiben. Es wäre aber möglich, daß eine genetische Praedisposition mit von Bedeutung ist. Sollte dies der Fall sein, dann nur als einer von mehreren Risikofaktoren. So haben Untersuchungen der Histokompatibilitätsantigene mehr Einblick in genetische Zusammenhänge erbracht. In einer Arbeit über HLA Muster und Typ I-Diabetes weist Goldmann (24) darauf hin, daß Typ I-Patienten mit positivem HLA-DR_4 vorwiegend familiäre Diabetesbelastung, frühes Erkrankungsalter, Insulinantikörperbildung und proliferative Retinopathie zeigen. In letzter Zeit sind Störungen der Haemostase und der Haemorheologie als Risikofaktoren einer diabetischen Angiopathie, aber auch diabetesunabhängige Faktoren, wie Rauchen und Hypertonie, in den Vordergrund der Überlegungen getreten (61). Es ist deshalb anzunehmen, daß sich das Bild einer ausgeprägten diabetischen Mikroangiopathie entwickelt, wenn mehrere pathogenetische Faktoren wie Praedisposition, schlechte Stoffwechselführung, chronische Hypoxaemie (43), Zigarettenrauchen (47), Hypertonie (61) und vielleicht noch andere, uns unbekannte Faktoren auftreten und über einen gewissen Zeitraum auf das Gefäßsystem der terminalen Strohmbahn einwirken können.

Makroangiopathie

Die Lebenserwartung der Diabetiker aller Altersklassen ist im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung auch heute noch um ein Drittel herabgesetzt (12). Die Ursache dafür liegt vorwiegend in den cardio-vaskulären Komplikationen. Denn abgesehen von der kleinen Zahl der Patienten mit einem Diabetes mellitus vom Typ I werden Morbidität und Mortalität der Typ II-Diabetiker, die 80 - 90 Prozent aller Diabetiker ausmachen (44), weitgehend durch die vorzeitige Makroangiopathie bestimmt.

In unseren beiden Diabetikergruppen ergab die Untersuchung auf periphere arterielle Verschlußkrankheit, die repräsentativ für eine Arteriosklerose durchgeführt wurde, keine wesentlichen Unterschiede. Bei je 4 Patienten war eine klinisch ausgeprägte obliterierende Angiopathie (Dopplerdruck 30 mm Hg und mehr unter dem Oberarmdruck) nachzuweisen (Tab.4). Bei 3 der operierten Patienten ohne nachfolgenden Diabetes ergab die Ultraschalldoppleruntersuchung nur Werte, die 10 - 20 mm Hg unter dem Oberarmdruck lagen. Außerdem war festzustellen, daß der Altersunterschied der Diabetiker mit ausgeprägter Verschlußkrankheit deutlich niedriger war als bei den 3 Nichtdiabetikern, bei denen eine beginnende und noch weitgehend kompensierte Durchblutungsstörung anzunehmen war (Tab. 5). Die Beobachtung, daß die Arteriosklerose bei Diabetes mellitus früher, häufiger und in ausgeprägterem Maße als bei stoffwechselgesunden Patienten auftritt, ist durch klinische und epidemiologische Untersuchungen bestätigt worden (31,33). Sie entspricht auch der Tendenz unserer Untersuchungsergebnisse.

Die Ursachen für das häufigere und vorzeitige Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßkomplikationen bei Diabetes mellitus sind heute nur teilweise geklärt. Zwei Vorstellungen werden zur Pathogenese der diabetischen Makroangiopathie in Betracht gezogen (12). Der Diabetes fördert die Atherogenese selbst. Zum anderen sind beim Diabetiker häufiger Risikofaktoren einer Arteriosklerose als beim Stoffwechselgesunden nachzuweisen (15).

Der Diabetes ist somit öfter mit Risikofaktoren assoziiert, unterstützt also nur indirekt die Entwicklung einer Arteriosklerose. Dabei ist zu beachten, daß zwischen Risikofaktoren 1. Ordnung (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinaemie und Nikotinabusus) und solchen 2. Ordnung (starkes Übergewicht, Hyperurikaemie, Mangel an körperlicher Bewegung und Stress) unterschieden wird (60). Während jeder Faktor 1. Ordnung allein das Risiko einer Arteriosklerose steigern kann, ist ein Faktor 2. Ordnung nur in Verbindung mit einem anderen Risikofaktor wirksam.

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß der Diabetiker häufiger eine Hypertonie entwickelt als der Nichtdiabetiker (41, 49). In einer Reihenuntersuchung in München (28) wurde bei 50,4 Prozent von über 600 nicht ausgewählten Diabetikern eine Hypertonie festgestellt. Die Hypertonie war bei dieser Untersuchung der häufigste Risikofaktor. Bei einem Alter der Probanden unter 50 Jahren überwog die diastolische Hypertonie, über 50 Jahren die systolische.

In der hier vorgelegten Studie war bei den Diabetikern häufiger eine Hypertonie festzustellen als bei den operierten Nichtdiabetikern. (Gruppe I 12 %, Gruppe II 38 %, operierte Nichtdiabetiker 7 %). Diabetiker und Nichtdiabetiker unterschieden sich also hinsichtlich des Risikofaktors Hypertonie. Die Diskrepanz zwischen genuinen und pankreopriven Diabetikern ist nicht eindeutig zu erklären. In beiden Diabetikergruppen hatten insgesamt 5 Patienten eine diastolische Blutdruckerhöhung bei einem Alter unter 50 Jahren. Eine systolische Hypertonie war bei je 1 Patienten unter und über 50 Jahren nachzuweisen. Der systolische und diastolische Blutdruck war bei 1 Patienten unter 50 Jahren und bei 3 Patienten über 50 Jahren festzustellen. Unter den Patienten ohne postoperativen Diabetes hatte 1 Patientin eine diastolische Hypertonie bei einem Alter von 58 Jahren.

Erhöhte Serumlipide sind schon lange als Risikofaktoren der Arteriosklerose erkannt (15) und Hyperlipoproteinaemien sind bei Patienten mit diabetischer Stoffwechselstörung häufiger

als bei Nichtdiabetikern (68). Das bestätigte sich auch bei unserem Patientengut. Hypercholesterinaemie: (Gruppe I 8,7 %, Gruppe II 19 %, Nichtdiabetiker 0 %). Eine Hypertriglyzeridaemie war bei über der Hälfte der genuinen Diabetiker, bei einem Viertel der Diabetiker nach Pankreasoperation und bei 14 Prozent der Operierten ohne nachfolgenden Diabetes festzustellen. Das häufigere Auftreten atherogener Risikofaktoren in Gruppe II im Vergleich mit Gruppe I ist nicht sicher erklärbar, es sei denn, die niedrige Rate der Risikofaktoren in Gruppe I ließe sich auf Malabsorptionsstörungen nach Pankreasoperationen zurückführen.

Wenn es auch keine bestimmte Form der Fettstoffwechselstörung gibt, die spezifisch für einen Diabetes mellitus ist (68), so weist das relativ häufige Auftreten einer Hyperlipoproteinaemie, besonders vom Typ IV nach Fredrickson, auch bei unseren Patienten auf die engen Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel hin. (Gruppe I 26 %, Gruppe II 48 %). Beim Vorliegen einer Hyperlipoproteinaemie vom Typ IV ist weiter zu klären, ob es sich um eine primäre Form der Fettstoffwechselstörung mit begleitender Glukosetoleranzstörung oder um einen Diabetes mellitus mit sekundärer Fettstoffwechselstörung handelt.

Die Bedeutung des Übergewichts als Risikofaktor ist unklar. Fettsucht allein ist nach Schettler (60) kein Risikofaktor, stellt allerdings das Eingangstor für die Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes, Hyperurikaemie und Hyperlipoproteinaemie dar. Da Übergewicht bei 80-90 Prozent aller Diabetiker nachzuweisen ist, sollte seine Bedeutung als indirekter atherogener Risikofaktor beachtet werden. Unsere Untersuchungsdaten sind hier für eine Aussage nicht ausreichend.

Diabetiker weisen auch ohne Hypertonie und Hyperlipoproteinaemie ein erhöhtes cardio-vaskuläres Risiko auf. Die Hyperglykämie ist danach ein eigenständiger Risikofaktor (30,40). Schettler (60) zählt den Diabetes mellitus zum Risikobündel

1. Ordnung, Jarret und Keen (20), sowie Fuller et al. (18) wiesen darauf hin, daß klinisch signifikante atherosklerotische Gefäßveränderungen häufig ohne Bezug zur Dauer und Schwere des manifesten Diabetes sind und nicht selten bei Patienten mit einem milden Diabetes oder gar in einem subklinischen Stadium der pathologischen Glukosetoleranz auftreten. Auch Mörl und Schettler (40) erwähnen , daß es zahlreiche Hinweise dafür gibt, daß die gestörte Glukosetoleranz (subklinischer Diabetes) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Erkrankungen ist. Von diesem Standpunkt aus betrachtet erscheint die Zuordnung der Makroangiopathie zum diabetischen Spätsyndrom missverständlich.

Aufgrund unserer Untersuchungsbefunde läßt sich lediglich ein häufigeres und verstärktes Auftreten arteriosklerotischer Gefäßlaesionen in beiden Diabetikergruppen im Vergleich mit Patienten ohne postoperativen Diabetes feststellen. Es ist bei unserem Patientengut nicht erkennbar, ob die Entwicklung einer Makroangiopathie durch den Diabetes allein gefördert wird oder in Verbindung mit anderen Risikofaktoren, die gemeinsam mit dem Diabetes auftreten. Trotz der Schwierigkeit der Interpretation weisen unsere Untersuchungsbefunde darauf hin, daß keine Korrelation zwischen degenerativen Arterienveränderungen und der Dauer eines manifesten Diabetes anzunehmen ist. Bei Überprüfung der Abhängigkeit makroangiopathischer Gefäßschäden vom Lebensalter ist in beiden Diabetikerkollektiven ein deutlicher Anstieg in der Altersgruppe von 61 - 70 Jahren im Vergleich mit jüngeren Patienten festzustellen. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Arteriosklerose des Diabetikers zum einen von der diabetischen Stoffwechselstörung beeinflusst wird, zum anderen wie beim Stoffwechselgesunden altersabhängig ist.

Eine Beziehung zwischen Häufigkeit und Ausmaß einer obliterierenden Angiopathie und Hypertonie, Hypercholesterinaemie und Hypertriglyzeridaemie war bei sämtlichen Diabetikern aufgrund einer geringen Fallzahl nicht zu erkennen. Und die Relation der diabetischen Stoffwechseleinstellung zu arteriosklerotischen Gefäßschäden war nicht ausreichend zu beurteilen, da nur eine kurze Beobachtungszeit vorlag.

Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Atherosklerose-forschung aufgrund experimenteller und klinischer Beobachtungen scheinen geeignet zu sein, auch pathogenetische Zusammenhänge im Bereich der diabetischen Makroangiopathie weiter zu klären. Ross und Glomset (54) haben die Hypothese aufgestellt, daß der Prozeß der Atherogenese folgendermaßen abläuft. Am Beginn steht eine Verletzung des Gefäßendothels. Dies führt zu einem sofortigen Anhaften der Blutplättchen am Subendothel. Bei der Adhaesion und Aggregation der Thrombozyten werden Plättchenfaktoren freigesetzt, die die Proliferation von glatten Muskelzellen der Media und ihre Einwanderung in die subendothelialen Schichten bewirken. Diese Zellen beladen sich mit Lipiden,die Gefäßwand wird lumenwärts beetartig (Plaques) vorgewölbt und das Gefäß durch Mikrothrombenbildung eingeengt.

Die Proliferation der glatten Muskelzellen der Arterienwand erfolgt also unter dem Einfluß eines Thrombozytenfaktors. Aber auch Insulin und Lipoproteine scheinen eine ähnliche Wirkung zu haben. Sie können bei Zerstörung der Endothelschranke in die Gefäßwand eindringen. Es ist denkbar, daß zeitweilig erhöhte Insulinspiegel bei einer Reihe von Diabetikern, insbesonders bei übergewichtigen Typ II-Patienten, die Proliferation glatter Muskelzellen stimulieren und dadurch den Atheroskleroseprozeß begünstigen (62).

Die atherogene Eigenschaft der Lipoproteine ist schon lange bekannt. Neu ist die Erkenntnis, daß die Lipoproteine bei Zerstörung der Endothelschranke zur Aktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen führen. Dabei kommt dem cholesterinreichen LDL die größte Bedeutung für die Ausbildung einer Atherosklerose zu (5, 32).

Eine veränderte Blutkoagulabilität, Funktionsstörung der Blutplättchen und eine ungenügende Prostazyklinproduktion des Gefäßendothels wurden in den letzten Jahren beim Diabetes mellitus im Zusammenhang mit der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie gebracht (28). Schettler (60) weist

darauf hin, daß Prostazyklin und Thromboxane eine wichtige Rolle in der Regulation der Haemostase haben. Prostazyklin wird in den Endothelien der Gefäßwand gebildet und hemmt die Plättchenaggregation, während die in den Thrombozyten selbst synthetisierten Thromboxane aggregierend und vasokonstriktorisch wirken. Es wird nach Schettler heute vermutet, daß ein gestörtes Gleichgewicht im Verhältnis beider Stoffe die Entstehung der arteriosklerotischen Laesionen begünstigt.

Ditschuneit (12) isolierte einen insulinähnlichen Wachstumsfaktor aus dem Blut mit einer bisher nicht erreichten Proliferationswirkung auf glatte Muskelzellen der Media. Er ging davon aus, daß die Blutzuckerhöhe, bzw. die Güte der Stoffwechseleinstellung für den Verlauf der Makroangiopathie weitgehend ohne Einfluß sei. Daher liege es nahe, daß ein anderer Faktor, der mit Diabetes mellitus eng verbunden ist, pathogenetisch für das Gefäßleiden von Bedeutung sei. Seiner Ansicht nach könnte dies der dargestellte Wachstumsfaktor sein. Dieser Auffassung ist aber teilweise energisch widersprochen worden (25).

Bei Überprüfung der Beziehung zwischen arterieller Verschlußkrankheit und Nikotinabusus ergab sich aufgrund unserer Untersuchungen, daß alle Patienten mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen im Bereich der Beine in beiden Diabetikerkollektiven zu 50 Prozent Raucher waren. Trotz annähernd gleicher Rauchergewohnheiten in Gruppe I und im Kollektiv der operierten Nichtdiabetiker waren die arteriellen Gefäßlaesionen bei den letzteren seltener und weniger ausgeprägt. Es liegt nahe, anzunehmen, daß bei den Diabetikern die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt wurde. Fasst man zusammen, so ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen festzustellen, daß beim Diabetiker eine Vielzahl von Mechanismen vorhanden ist, die Entwicklung der Makroangiopathie im Vergleich mit dem Stoffwechselgesunden zu beschleunigen. Im Entwicklungsprozeß der Makroangiopathie kommt den bekannten Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipoproteinaemie und Nikotinabusus eine

bedeutende Rolle zu. Die Makroangiopathie wird aber auch wesentlich von der Hyperglykaemie als selbständigem Risikofaktor beeinflusst. Es wird heute vermutet, daß bei diabetischer Stoffwechsellage erhöhten Seruminsulinspiegeln und einer Hyperkoagulabilität atherogene Bedeutung zukommt. Fehl- und Überernährung sind als indirekte Risikofaktoren zu beachten.

Aufgrund unserer Untersuchungen konnte beim Vergleich von primären Diabetikern und Patienten mit postoperativem, also sekundärem Diabetes mellitus, kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit makroangiopathischer Spätfolgen festgestellt werden, wohl aber im Hinblick auf die mit dem Auftreten einer diabetischen Stoffwechselstörung vermehrt nachweisbaren Risikofaktoren.

Polyneuropathie

Neurologische Erkrankungen sind eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus (7). Sie sind nach Bischoff (2) bei rund 50 Prozent der Diabetiker zu erwarten. Ihr geläufigstes Erscheinungsbild ist die diabetische Polyneuropathie, eine diffuse Erkrankung des peripheren Nervensystems einschließlich der Hirnnerven (69). Bedenkt man, daß mit elektrophysiologischen Untersuchungen, z. B. der Messung der Nervleitgeschwindigkeit, heute subklinische Funktionsstörungen erfaßt werden können (20) und bei bioptischen Untersuchungen (16) frühzeitige Strukturschäden am peripheren Nervensystem festgestellt werden, so ist ein fließender Übergang vom Normalen zum Krankhaften offensichtlich. Mit diesen Hinweisen ist die Problematik angedeutet, die mit der Untersuchung von Diabetikern auf neurologische Spätschäden verbunden ist. Woelk (69) fordert bei der klinischen Diagnostik einer Polyneuropathie Ausfall oder Verkürzung des Vibrationsempfindens an den unteren Extremitäten,Störung der Zweipunkte-Diskrimination, gestörte Schmerz- und Temperaturempfindung, sowie Abschwächung, bzw. Erlöschen der Muskeldehnungsreflexe.

Bischoff (2) weist in diesem Zusammenhang auf die Symptomentrias hin: Sensible Reizerscheinungen, objektive Ausfälle in Gestalt einer Reflexabschwächung und verminderter Vibrationsempfindung,sowie Zeichen einer vegetativen Polyneuropathie. Bei Auswertung unserer Untersuchungen haben wir uns der letzteren Auffassung weitgehend angeschlossen. Bezüglich der vegetativen Polyneuropathie wurde u. a. eine Anomalie der Blasen-Mastdarm- und Sexualfunktion, eine Störung der Schweissekretion, sowie neurotrope Störungen an Haut, Knochen und Gelenken, besonders im Bereich der unteren Extremitäten, berücksichtigt.

Es fällt auf, daß sich beide Diabetikergruppen in den Untersuchungsergebnissen deutlich unterscheiden. Ein neuropathisches Syndrom tritt bei primärem Diabetes in 43 Prozent der Fälle und bei postoperativem Diabetes in 27 Prozent auf. Andererseits liegt die Zahl der Patienten mit ausschließlich subjektiven Störungen (sensible Reizerscheinungen in den Beinen) in Gruppe I weit höher als in Gruppe II (Tab. 11). Sensible Reizerscheinungen in den Beinen haben nach Bischoff (2) und Woelk (69) als Frühsymptome der Neuropathie zu gelten. Die Feststellung,daß im Kollektiv der primären Diabetiker häufiger eine ausgeprägte, objektiv nachweisbare Form der Polyneuropathie auftritt, bei den sekundären Diabetikern vorwiegend Fälle mit Frühsymptomen zu finden sind, ist aufgrund unserer Daten nicht ausreichend zu erklären. Leider fehlen in Gruppe II Angaben über Alkoholgenuß, ein Faktor, der in diesem Zusammenhang besonders zu berücksichtigen ist. Auch unter den Patienten, die nach der Operation ohne Diabetes blieben, klagte über ein Viertel über Paraesthesien an den Beinen. Es ist möglich, daß die neurologischen Störungen dieser Patienten teilweise alkoholtoxischer Natur waren. Denn die Hälfte der operierten Patienten ohne Diabetes und Missempfindungen an den Beinen verzichtete auch postoperativ nicht auf Alkohol.

Peripher-neurologische Erkrankungen bei Diabetes mellitus kommen in jedem Lebensalter vor. Sie können schon bei

juvenilem Diabetes auftreten (20), bevorzugen aber den Erwachsenendiabetes. Aufgrund einer klinischen Studie an 150 Fällen zog Martin (38) den Schluß, daß mit klinischen Symptomen der Neuropathie bei Diabetes erst nach dem 40. Lebensjahr zu rechnen ist. Dies treffe in 85 Prozent der Fälle zu. Nach Bischoff (2) lassen sich bei Patienten unter 30 Jahren in 20 - 30 Prozent, bei denen über 60 Jahren in 70 Prozent neurologische Symptome nachweisen. Überprüfen wir daraufhin unsere Untersuchungsergebnisse, so bestätigt sich in Gruppe II die Annahme, daß die peripher-neurologischen Störungen ab 40 Jahren ansteigen und insgesamt deutlich über denen der Patienten unter 40 Jahren liegen. Unsere Neuropathieraten entsprechen auch weitgehend den Angaben von Bischoff. Wie schon festgestellt wurde (Abb. 12), ist aber in Gruppe I kein entsprechender Anstieg der Neuropathie bei zunehmendem Alter nachzuweisen. Die Nervenschädigung tritt hier bei Patienten unter 40 Jahren prozentual häufiger auf als bei denen über 40 Jahren. Dieses Ergebnis ist auffällig. Es wäre möglich, daß sich die Neuropathieinzidenz dadurch erhöht hat, daß die jüngeren Patienten in dieser Gruppe häufiger Alkohol tranken. Da aber eine diabetische und alkoholbedingte Polyneuropathie differentialdiagnostisch nicht zu unterscheiden sind, ist eine pathogenetische Trennung in Diabetes und Alkohol als Ursache der Neuropathie in Gruppe I nicht möglich.

Angaben über eine Beziehung peripherer Nervenschäden zur Diabetesdauer sind in der Literatur widersprüchlich. Eine Korrelation wird bei Patienten mit juvenilem Diabetes beobachtet (20). Beim Erwachsenendiabetes sollen in Einzelfällen der Manifestationszeitpunkt einer diabetischen Stoffwechselstörung und der Polyneuropathie zusammenfallen (14). Bei solchen Patienten ist allerdings zu beachten, wie schon früher in dieser Arbeit erwähnt worden ist, daß der Typ II-Diabetes nach Beginn der Stoffwechselstörung über längere Zeit latent bleiben kann. Cicmir et al. (7) bestätigen die Abhängigkeit der Polyneuropathie von der Diabetesdauer. Wir konnten dies weder in Gruppe I noch in Gruppe II feststellen.

Das Verhältnis von diabetischer Stoffwechseleinstellung und klinisch-neurologischen Ausfällen wird von mehreren Autoren unterschiedlich beurteilt. Während Pirart (51) bei schlecht eingestellten Diabetikern eine höhere Neuropathiefrequenz fand, weist Bischoff (2) darauf hin, daß die Labilität der Stoffwechselstörung und eine mangelhafte Stoffwechselkontrolle, weniger der Grad der Hyperglykaemie als neuropathiefördernd zu gelten hat. Er erwähnt, daß das Neuropathiesyndrom in Einzelfällen bereits bei leichter Stoffwechselstörung und bei subklinischem Diabetes beobachtet werden kann. Schär (58) hat sich im besonderen mit der Frage diabetischer Neuropathie im subklinischen Diabetesstadium auseinandergesetzt. Unseren Untersuchungsergebnissen ist zu entnehmen, daß mit Verschlechterung der Stoffwechsellage, besonders in Gruppe II ein Ansteigen der Häufigkeit einer Polyneuropathie nachzuweisen war. Es ist allerdings auch an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß eine einmalige Bestimmung der HbA1-Fraktion nur einen Überblick über die Stoffwechsellage innerhalb eines Zeitraums von 1 - 2 Monaten geben kann.

Von den 7 Patienten aus der Gruppe der pankreopriven Diabetiker mit den klinischen Zeichen einer Neuropathie tranken 3 nach eigenen Angaben nach der Operatoin weiterhin Alkohol, 2 blieben abstinent und 2 machten keine exakten Angaben. 12 Patienten dieser Gruppe klagten lediglich über Paraesthesien in den Beinen. 6 davon verzichteten auch nach der Operation nicht auf Alkohol, die andere Hälfte gab Abstinenz an. So bleibt die Frage offen, ob die Neuropathie bei den betroffenen Patienten ausschließlich diabetogener, bei einem Teil alkoholtoxischer oder gemischter Natur war. Angaben über Alkoholgenuß in Gruppe II fehlen.

Frühere histologische Untersuchungen biopsierter Nerven von Diabetikern (6), sowie neuere elektronenmikroskopische Kontrolluntersuchungen haben gezeigt, daß der pathologisch-anatomische Befund an den peripheren Nerven bei der Mehrzahl der Fälle einer segmentalen Einzelfaserdegeneration mit primärem Untergang der Markscheide entspricht.

Es wurden aber auch primäre Achsenzylinderlaesionen nachgewiesen (39). Zusätzlich fiel eine Verbreiterung der die Schwannschen Zellen umhüllenden Basalmembran auf (3). Degenerative Gefäßveränderungen, die dem Bild der diabetischen Mikroangiopathie entsprechen, treten im Bereich der Vasa nervorum besonders dort auf, wo die Verdickung der Basalmembran an den Schwannschen Zellen deutlich ausgeprägt ist (3). Die morphologischen, aber auch die biochemischen Veränderungen am peripheren Nervensystem, die im Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechselkrankheit in Erscheinung treten, sind heute nur teilweise geklärt und können manchmal schwer in Beziehung zu einander gebracht werden. Auch die pathogenetischen Auffassungen der diabetischen Polyneuropathie sind widersprüchlich. Es werden zwei Entstehungsmechanismen diskutiert, eine metabolische Störung, die unmittelbar an den Strukturen der Nerven angreift (19) und eine vaskulär-anoxische Schädigung des peripheren Nervensystems (1,52). Den Hirnnervenschäden und den asymmetrischen, vorwiegend motorischen Polyneuropathien, die fast ausschließlich beim Erwachsenendiabetiker auftreten, liegt wahrscheinlich eine Durchblutungsstörung des Nervenkabels, also eine ischaemische Nervenschädigung zugrunde. Andererseits vermutet man, daß Stoffwechselstörungen Ursache der vegetativen und auch weitgehend der klassischen, vorwiegend sensiblen Neuropathie sind, da beide Formen besonders beim jugendlichen Diabetiker in Erscheinung treten und früh auftretende Funktionsstörungen sich bei Korrektur der Stoffwechselstörung wieder zurückbilden können (7). Die diabetische Neuropathie könnte demnach durch metabolische Störungen (u. a. durch Übergang in den insulinunabhängigen Sorbitolpathway und durch gesteigerte Glykolisierung von Myelinscheidenproteinen) verursacht werden (9), die sich direkt auf die Nervenzelle und das Axon oder auf die Schwannsche Zelle und die Myelinscheide, vielleicht auch auf beide auswirken (7). Wenn auch heute die direkte Beteiligung mikrovaskulärer Laesionen an der Pathogenese der diabetischen Neuropathie teilweise in Frage gestellt wird (7), so scheint nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand die Aetiologie der diabetischen Polyneuropathie multi-

faktoriell zu sein. Wir wissen z. B. nicht, ob die pathogenetischen Mechanismen, die zur sensomotorischen, bzw. zur autonomen Neuropathie führen, identisch sind (7).

Die Polyneuropathie kann den Verlauf eines Diabetes entscheidend beeinflussen. Dies trifft besonders für die autonome diabetische Neuropathie zu. Clarke (8) und Mitarbeiter haben während einer 5-jährigen Beobachtungszeit festgestellt, daß die Mortalität bei Diabetikern mit ausgeprägten Symptomen einer autonomen diabetischen Neuropathie dreimal höher liegt als bei vergleichbaren Diabetikern ohne vegetative Nervenlaesionen. Daher kommt einer frühzeitigen Diagnose und einer exakten Stoffwechseleinstellung dieser Krankheit eine wesentliche Bedeutung zu.

SCHLUSSBEMERKUNGEN

Da bei der Entstehung einer diabetischen Mikroangiopathie nach heutiger Erkenntnis die Dauer eines manifesten Diabetes mellitus und wahrscheinlich auch die Stoffwechseleinstellung eine entscheidende Rolle spielen und, da die Ausbildung einer Makroangiopathie, sowie einer Neuropathie des Diabetikers weitgehend von der metabolischen Störung abhängig sind, ist eine Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage über lange Zeit anzustreben. Die Verwirklichung dieses Ziels im Leben eines Diabetikers stößt aber heute noch auf große Schwierigkeiten. Dabei ist zu beachten, daß der Begriff der Stoffwechselkontrolle bei diabetischer Makroangiopathie, die als der wesentliche lebensverkürzende Faktor beim Zuckerkranken anzusehen ist, auch die Normalisierung des Körpergewichts, des Blutdrucks und der Serumlipide umfasst. Eine völlige und dauernde Kompensierung des Diabetes mellitus ist bisher mit konventionellen Behandlungsmethoden nur unzureichend gelungen. Die Tatsache aber, daß es bei einer weitgehenden oder vollständigen Normalisierung des Blutzuckers über 24 Stunden nach Pfeiffer (50) mit Hilfe eines künstlichen Pankreas möglich ist, alle anderen Parameter wie Wachstumshormon, Glukagon, sekundäre Lipidstoffwechselstörungen zu normalisieren, spricht für die führende Rolle des Insulinmangels. Deshalb sind in letzter Zeit neue Wege der Therapie beschritten worden, eine Normoglykaemie auf lange Zeit zu erreichen. Es werden heute folgende Lösungen versucht: Weitgehende Übertragung der Stoffwechselkontrolle an den Patienten, Transplantation eines Pankreasorgans, Pankreassegments oder Übertragung von Inselzellen, sowie Verbesserung der Insulinsubstitution durch Infusionsgeräte in Form eines glukosegesteuerten Infusionssystems (künstliche Betazelle) oder eines programmgesteuerten Infusionsgeräts. Es ist noch nicht abzusehen, wann die technische Verwirklichung dieser Geräte und ihre praktische Anwendung am Patienten erreicht werden kann oder andererseits eine befriedigende Lösung dieses

Problems durch Organ- und Zelltransplantation möglich sein wird. Denn nur durch die Verwirklichung einer dauernden Normalisierung der Zuckerstoffwechselstörung scheint nach heutigem Wissensstand die Aussicht zu bestehen, diabetische Spätschäden einzuschränken oder weitgehend zu verhindern und damit die Lebenserwartung des an Diabetes Erkrankten entscheidend zu verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Studie sollten 238 Patienten, die sich von 1964 - 1978 an 7 Chirurgischen Kliniken in München und Umgebung einer Pankreasoperation unterzogen hatten, auf Diabetesentstehung und diabetische Spätschäden untersucht werden. 42 nahmen an einer ambulanten Nachuntersuchung teil. 26 hatten einen Diabetes mit einer Dauer zwischen 1 und 16 Jahren. Es zeigte sich, daß die Entstehung einer diabetischen Stoffwechselstörung sowohl von der Art des operativen Eingriffs als auch vom Ausmaß der Parenchymschädigung des Pankreas vor und nach der Operation abhängt. Ein wesentlicher Unterschied in der Diabetesinzidenz bestand zwischen den wegen Karzinom oder Pankreatitis Operierten nicht.

Beim Vergleich der 26 postoperativen Diabetiker (Gruppe I) mit 25 primären Diabetikern (Gruppe II), die sich im Alter und der Diabetesdauer entsprachen, war ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf Häufigkeit und Schwere mikroangiopathischer Spätkomplikationen festzustellen. Möglicherweise ist der Unterschied auf eine längere Diabetesdauer in Gruppe II zurückzuführen, als von den Patienten angegeben wurde. Es erscheint auch möglich, daß bei pankreoprivem Diabetes (Gruppe I) aufgrund einer Malabsorptionsstörung, ähnlich wie bei Diabetes und glutensensitiver Enteropathie vermutet wird, ein für die Entwicklung der Mikroangiopathie bedeutsamer Faktor zu verminderter Wirksamkeit kommt. Der Nachweis einer Retinopathie bei einem Patienten und einer Basalmembranverdickung der Muskelkapillaren bei über einem Viertel der Gruppe I bestätigt, daß die Mikroangiopathie durch die diabetische Stoffwechsellage selbst verursacht werden kann.

16 pankreasoperierte Patienten ohne nachfolgenden Diabetes hatten gegenüber den Diabetikern beider Kollektive seltener, weniger ausgeprägt und erst in höherem Alter klinische Zeichen einer Arteriosklerose, aber auch weniger häufig atherogene Risikofaktoren. Trotz unterschiedlicher Inzidenz

der Risikofaktoren waren in beiden Diabetikergruppen je 4 Patienten mit obliterierender Angiopathie nachzuweisen.

Bei primärem Diabetes waren häufiger objektive Zeichen einer Polyneuropathie festzustellen, bei pankreoprivem Diabetes eine größere Inzidenz polyneuropathischer Frühsymptome (Paraesthesien in den unteren Extremitäten). Aufgrund unserer Untersuchungsdaten scheint die Manifestation neurologischer Spätfolgen vom Einfluß des Alters und teilweise auch von der diabetischen Stoffwechseleinstellung abhängig zu sein. Wahrscheinlich spielt auch der Alkohol eine aetiologische Rolle in der Entstehung der Neuropathie der Patienten mit Pankreasoperationen.

LITERATURVERZEICHNIS

1	Asbury, A.K., H. Aldredge, R. Hersberg, C. Miller Fisher	Oculomotor palsy in diabet. mell. A clinicopathological study. Brain 93:555 (1970)
2	Bischoff, A.	Neurolog. Erkrankungen bei Diab.Mell. In: Diabetologie in Klinik u. Praxis, Teil 5, Hrsg: H. Mehnert, K. Schöffling. Thieme :691 (1974)
3	Bischoff, A.	Diabet. Neuropathie Dtsch.med. Wschr. 93:237 (1968)
4	Bryfogle, J.W., R.F. Bradley	The vascular complications of diab. mell., a clinical study, Diabetes 6:159 (1957)
5	Chait, A., Ross, R., Albers J.J., Bierman E.L.	Platelet derived growth factor stimulates activity of low density lipoprotein receptors, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4084 (1980)
6	Chopra J.S., L.J. Hurwitz	Femoral nerve conduction in diab. mell. and chronic occlusive vascular disease I. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31:28 (1968)
7	Ciemir J., H. Berger, F.A. Gries	Die diabet. Polyneuropathie Dtsch. Ärzteblatt 32:27 (1983)
8	Clarke, B.F.	Prognosis in diabetic autonomic neuropathy, In: Gries F.A., Freund H.J., Rabe F., Berger H.: Aspects of autonomic neuropathy in diabetes. Horm. Metab. Res.Suppl. 9:50 (1980)

9	Clements, Jr.,R.S.	Pathogenesis of diabetic neuropathy, New York State I. Med. :864 (1982)
10	Creutzfeldt, W., Perings, E.	Acta Diabetolog. Lat. (Suppl) 1:432 (1972)
11	Creutzfeldt W.	Der Diabetes des pankreas-losen Menschen. In: Handbuch des Diabetes mellitus. Hrsg: Pfeiffer E.F., Bd II :239 (1971)
12	Ditschuneit H.	Neuere Konzepte zur diab. Makroangiopathie. Dtsch. Ärzteblatt 20 :29 (1982)
13	Dormeyer,H.H., M. Neher, H. Schönborn et al.	Langzeitergebnisse nach operativer Therapie der akut. haemorrhagisch-nekro-tisierenden Pankreatitis Dtsch. Med. Wschr. 104:1670 (1979)
14	Ellenberg, M.	Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical mani-festation of diabetes. Ann. Int. Med. 49:620 (1958)
15	Epstein F.H.	Stadien des Diabetes mellitus In: Diabet. Angiopathien.Hrsg: K. Alexander, M. Cachovan Witzstrock Verlag : 10 (1977)
16	Fagerberg, S.E.	Diabetic neuropathy. A clinical and histological study on the significance of vascular affec-tions. Acta scand. med., '64 Suppl. 34 :1 (1959)

17 Frey, C.F. — 95 % pancreatectomy. In: Carey, L.C. (Ed.): The Pancreas (Mosby: St. Louis 1973)

18 Fuller, J.H., Shipley M.J. Rose G. u. Mitarbeiter — Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance, The Whitehall study. Lancet, 1:1373 (1980)

19 Gabbay, K.H. — The sorbitol pathway and the complication of diabetes. New Engl. I. Med. 288:831 (1973)

20 Gamstorp, J., S. A. Shelburne, G. Ingleson et al. — Peripheral neuropathy in juvenile diabetes. Diabetes 15:411 (1966)

21 Glueck, C.J., R.J. Levy, D.S. Fredrickson — Immunoreactive insulin, glucose tolerance, and carbohydrate ducibility in types II,III,IV and V hyperlipoproteinemia. Diabetes 18:739 (1969)

22 Goebel, F.D., Magoley R., Eder, I. — Ausmaß und Häufigkeit der diabet. Mikroangiopathie bei Patienten mit Diabet. mell. und chronischer Pankreatitis. Verh. Deutsch. Ges. f. Inn. Med. Bd 85:1037 (1979)

23 Goebel, F.D. — Diabetische Mikroangiopathie bei primärem und sekundärem Diabetes mellitus. Fortschr. Med. 98:469 (1980)

24	Goldmann S.F.	Das Haupt-Histokompatibilitätssystem HLA und die Genetik der Zuckerkrankheit. Dt. Ärzteblatt 17:45 (1982)
25	Grabner, W., J. Phillip K. Schwemmle	Insulinreserven bei Kindern mit und ohne Pankreasverletzungen. Dtsch. Med. Wschr. 98:1499 (1973)
26	Hess W.	Die chronischer Pankreatitis. In: Aktuelle Probleme in der Chirurgie. Hrsg: M. Saegesser, Bd. 6 (1968)
27	Hotz, J., R. Goberna, P.H. Clodi	Reserve capacity of the exocrine pancreas. Digestion 9:212 (1973)
28	Janka H.U.	Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. Med. Welt 5:153 (1983)
29	Jarret R.J. u. Keen H	Hyperglycemia and diabetes mell Lancet 2:1009 (1976)
30	Kannel W.B. und Mc. Gee D.L.	Diabetes an glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. Diabetes Care 2:120 (1979
31	Le Compte, P.M.	Vascular lesions in diabetes mellitus. I. Chronic Di, 2:178 (1955)
32	Lees, R.S., A.M. Lees	New Engl. I. Med 306:1546 (1982)

33 Lindner J. — Pathomorphologie der diabetischen Makroangiopathie. In: Diabetische Angiopathien. Hrsg: K. Alexander, M. Cachovan. Witzstrock Verlag :121 (1977)

34 Lundbaek K. — Diabetische Angiopathie. Münchn. Med. Wschr. 119:651 (1977)

35 Lundbaek K. — Diabetic angiopathy. In: Handbuch des Diabetes mellitus. Hrsg.:E.F. Pfeiffer, Lehmann Verl Bd. II:649 (1971)

36 Mangold G., M. Neher, B. Oswald, G. Wagner — Ergebnisse der Resektionsbehandlung der chronischen Pankreatitis.D. med. Wschr. 102:229 (1977)

37 Marble A. — Long-term diabets and the effect of treatment. In: Diabetes Hrsg: R.R. Rodriguez und J. Vallance-Owen. Exerpta Medica, Amsterdam :25 (1971)

38 Martin M.M. — Diabetic neuropathy, a clinical study of 150 cases. Brain 76:594 (1953)

39 Martin M.M. — Involvement of autonomic nerve fibres in diabetic neuropathy.Lancet :560 (1953)

40 Mörl H,, Diehm C., Schettler G. — Therapeutische Beeinflussung und Sekundärpraevention arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. Haemostaseologie 4:170 (1982)

41 Moss A.J. — Blood pressure in juvenile diabetes. Paediatrics 30:932 (1962)

42 Müller-Wenig D., Hoffmann G. — Eine Biopsienadel zur Entnahme von Skelettmuskelproben. Res. Exp.Med. 157:83 (1972)

43 Nagpal K.C., Asdourian G.K., Patrianakos D. et al. — Proliferative retinopathy in sickle cell trait. Arch. intern. Med. 137:325 (1977)

44 Notkins A.L. — Die Ursache des Diabetes. Spektrum der Wissenschaft 1:37 (1980)

45 Osterby-Hansen R. — A quantitative estimate of the peripheral glomerular basement membrane in recent juvenile diabetes. Diabetologia 1:97 (1965)

46 Ostrander L.D.Jr., Francis T. Jr., Mayner N.S. et al. — The relation of cardiovascular disease to hyperglycemia Ann. Int.Med., 62:1188 (1965)

47 Paetkau M.E., Boyd T.A.S., Winship B., Grace M. — Cigarette smoking and diabetic retinopathy. Diabetes 26:46 (1977)

48 Panzram G. — Erfolge und Grenzen der Langzeittherapie des Diabetes mellitus Zschr.ges. inn.Med. 28:145 (1973)

49 Pell S., Dalonzo C.A. — Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. I. Amer Med.Ass. 202:10 (1967)

50 Pfeiffer E.F. — Welche Rolle spielt der Blutzucker in der Pathogenese des spätdiabetischen Syndroms? Med. Welt 15:459 (1983)

51 Pirart J. — Diabetic neuropathy. A metabolic or vascular disease? Diabetes 14:1 (1965)

52 Raff M.C., Asbury A.K. — Ischemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in diabetes mellitus. Engl.I. Med. 279:17 (1968)

53 Rieken E.O., Trojan H.H., Sauer H., Martini G.A. — Diabetische Enteropathie und glutensensitive Enteropathie bei Diabetes mellitus. Internist 10:269 (1969)

54 Ross R., Glomset J.A. — The pathogenesis of atherosklerosis, N. Engl., I.Med. 295:369 (1976)

55 Siperstein M.D., Unger R.H., Madison L.L. — Studies of muscle capillar basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. I.clin. Invest. 47:1973 (1968)

56 Siperstein M.D.,Forster D.W. Knowles H.C.Jr., Levine H., Madison L.L., Roth J. — Control of blooc glucose and diabetic vascular disease. New Engl. I. Med. 296:1060 (1977)

57 Sorsby A. — The incidence and causes fo blindness in England and Wales 1948-1962 Rep.Publ. Hlth and med.Subj. No.114, Her Majestys Stationary Office, London 1966

58 Schär G. — Diabetische Neuropathie im subklinischen Diabetesstadium. Inaugural-Dissertation, Zürich 1971

59 Scheler F. — Klinik der diabetischen Nephroangiopathie. In: Diabetische An-Angiopathien. Hrsg. K. Alexander, M. Cachovan. Witzstrock-Verlag:69 (1977).

60 Schettler G. — Zur Pathogenese der Arteriosklerose. Haemostaseologie 4:3 (1982)

61 Standl E. — Diabetische Mikroangiopathie. Med. Welt 5:149 (1983)

62 Stout R.W. — Diabetes and atherosklerosis - the röle of insulin. Diabetologia, 16:141 (1979)

63 Verdonk C.A., Palumbo P.J., Gharib H., Bartholomew L.G. — Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. Diabetologia 11:395 (1975)

64 Volger E., Schmid-Schönbein H. — Vergleichende Untersuchungen über die Verformbarkeit und Aggregationstendenz der Erythrozyten bei Diabetes mellitus unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer, der Stoffwechselführung und des Auftretens von komplizierenden Erkrankungen. In: Diab. Angiopathien. Hrsg: K. Alexander, M. Cachovan, Witzstrock-Verlag : 36 (1977)

65 Waldhäusl W. — Welche Rolle spielt der Blutzucker in der Pathogenese des spätdiabetischen Syndroms? Med. Welt 15 :461 (1983)

66 Williamson, J.R., Vogler N., Kilo C. Estimation of vascular basement membrane thickness. Theoretical and practical considerations. Diabetes 18:567 (1969)

67 Willms B. Einfluss der Stoffwechselkontrolle auf die Entwicklung von Spätkomplikationen des Diabetes. Münch.Med. Wschr. 119:482 (1977)

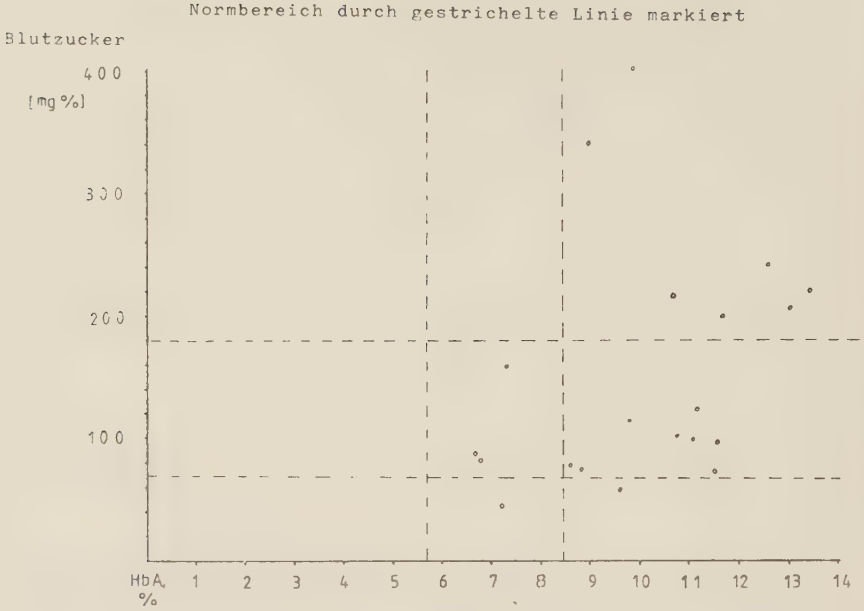
68 Wilson D.E., Brown M.V. Lipids and lipoproteins in diabetes mellitus, In: Advances in Modern NUtrition, Vol. 2, 127 Hrsg: Katzen H.M. u. Mahler R.J. Hemisphere Publishing, Washington D.C. :127 (197

69 Woelk H. Polyneuropathien. Fortschr. Med. 37:170 (1982)

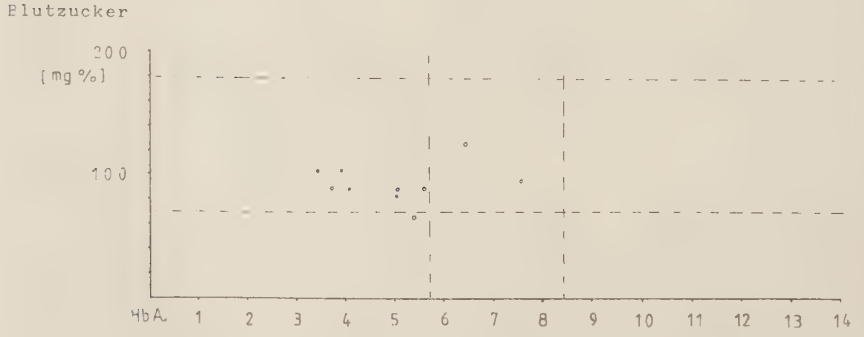
70 Yodaiken R.E., Menefee M., Seftel H.C., Kew M.C., Mac Claren M.J. Capillaries in South African diabetics. IV. Relation to retinopathy, Diabetes 24:286 (1975)

71 Zöller H., W. Gross Thrombozyten, plasmatische Gerinnungsaktivatoren u. Fibrinolyse bei diabet. Angiopathie. In: Diabetische Angiopathien, Hrsg: K. Alexander, M. Cachovan, Witzstrock-Verlag :238 (1977)

Graphische Darstellung der Beziehung zwischen postprandialen Blutglukosewerten und der HbA1-Fraktion in der Gruppe der operierten Diabetiker und der Gruppe der Patienten ohne postoperativen Diabetes.



Beziehung zwischen Blutzuckerwerten (postprandial) und HbA1-Fraktion bei (n=20) Patienten der Gruppe I



Beziehung zwischen Blutzuckerwerten (postprandial) und HbA1-Fraktion bei (n=10) Patienten ohne postoperativen Diabetes

ANHANG

Fragebogen, der an die pankresoperierten Patienten von der Medizinischen Poliklinik der Universität München verschickt wurde, um Angaben über Befinden und Krankheitsverlauf seit der Operation zu erhalten.

Name:

Hausarzt:

Operationsdatum u. Art:

Fam. Diabetes:

Krankheiten:

Nikotin/Alkohol:

Medikamente:

Allergien:

Allgemeinbefinden:
(Konzentrationsschwäche)

Puls:

Pulsunregelmäßigkeiten:

Blutdruck:

Subternaler Schmerz n. Belastung:

Arbeitsdyspnoe:

Paraesthesien:

Kälte- u. Druckgefühl:

Nächtliche Muskelkrämpfe:

Ruheschmerz/Belastungsschmerz:

sensible Ausfälle u. Muskelatrophien:

Reflexe:

Augenmuskellähmungen, Störung der
Pupillenmotorik:

neurotrope Störungen der Haut, Knochen
u. Fußgelenke:

Übermäßiges Schwitzen:

Anomalien der Blasen- u. Mastdarmfunktion:

Restharn:

nocturnal diarrhea:

Sehstörungen:

Nachtblindheit:

Klinischer Untersuchungsbogen der Medizinischen Poliklinik München für die ambulanten Nachuntersuchung pankreasoperierter Patienten

Name: Geburtsdatum:

Operationsart:

Vor der Operation schon Diabetes (Zuckerkrankheit) ja nein

Nach der Operation keinen Diabetes bekommen ja nein

Nach der Operation Diabetes bekommen ja nein

Seit welcher Zeit

Mein Diabetes wird behandelt mit

- Insulin
- Tabletten
- nur mit Diät

Bitte Dosierung angeben

Gewichtsverlust innerhalb der letzten 2 Jahre ja nein

Schmerzen im Oberbauch nach der Operation ja nein

Blähungen und Völlegefühl ja nein

Zeitweise Durchfälle ja nein

Muskelkrämpfe ja nein

Muskelschwund ja nein

Kribbeln, taubes Gefühl oder "Ameisenlaufen"
an Armen oder Beinen ja nein

Kommt in Ihrer Familie Diabetes vor ja nein

Alkoholkonsum vor der Operation ja nein
nach der Operation ja nein

Nikotinkonsum vor der Operation ja nein
nach der Operation ja nein

Blutdruck

Erkrankungen nach der Operation:

Welche Medikamente nehmen Sie:

Sonstiges:

An dieser Stelle darf ich allen meinen Lehrern herzlich danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Zöllner und Herrn Professor Dr. Goebel für die Stellung des Themas und die Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Außerdem danke ich den Chefärzten der 7 Chirurgischen Kliniken in München und Umgebung für die Möglichkeit, die Krankengeschichten und Operationsprotokolle einzusehen und auszuwerten.

LEBENSLAUF

Am 22.04.1954 wurde ich als Sohn des Arztehepaares Dr. med. Heinrich Böttinger und Elfriede Böttinger, geb. Paulus in Stuttgart geboren. Nach 4-jährigem Besuch der Grundschule in Korb bei Waiblingen, wo meine Eltern eine ärztliche Gemeinschaftspraxis führten, erfolgte 1965 mein Übertritt in das Gymnasium Waiblingen. 1971 wechselte ich an die Internatsschule Dr. Lucius in Echzell bei Frankfurt über und erwarb dort am 22.06.1973 das Reifezeugnis.

Es war mein Wunsch, Zahnmedizin zu studieren. Da ich zunächst keine Zulassung erhielt, begann ich im Wintersemester 1973/74 mit dem Maschinenbaustudium an der Technischen Universität München. Ende 1975 gelang es mir, einen Studienplatz für Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München zu erhalten. Juli 1981 legte ich dort das zahnärztliche Staatsexamen ab.

Im Dezember 1980 erfolgte meine Eheschließung. Meine Tochter wurde im April 1983 geboren.

Vom 15.10.1981 bis 31.12.1983 war ich als Assistenzarzt in der zahnärztlichen Praxis von Dr. Leinhos in München tätig. Am 16. Januar 1984 habe ich mich als Zahnarzt in Korb bei Stuttgart niedergelassen.

D. GRÄBNER
Dissertations- u. Offsetdruckerei
Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon 09545 / 8791